

## 審議結果報告書

平成 26 年 6 月 26 日  
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕      スンベプラカプセル 100mg  
〔一 般 名〕      アスナプレビル  
〔申 請 者 名〕    ブリストル・マイヤーズ株式会社  
〔申請年月日〕    平成 25 年 10 月 29 日

### 〔審 議 結 果〕

平成 26 年 6 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

## 審査報告書

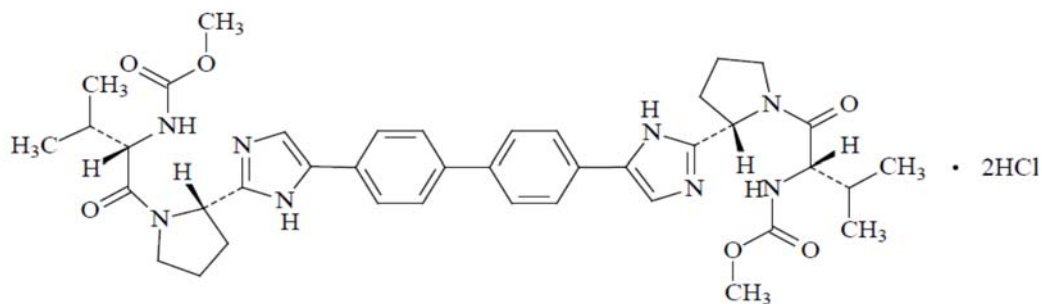
平成 26 年 6 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ①ダクルインザ錠 60mg  
②スンベプラカプセル 100mg
- [一 般 名] ①ダクラタスビル塩酸塩  
②アスナプレビル
- [申 請 者] ブリストル・マイヤーズ株式会社
- [申請年月日] 平成 25 年 10 月 29 日
- [剤形・含量] ①1 錠中にダクラタスビル塩酸塩 66mg (ダクラタスビルとして 60mg) を含有する錠剤  
②1 カプセル中にアスナプレビル 100mg を含有するカプセル剤
- [申 請 区 分] (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造] ①ダクラタスビル塩酸塩



分子式：C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>・2HCl

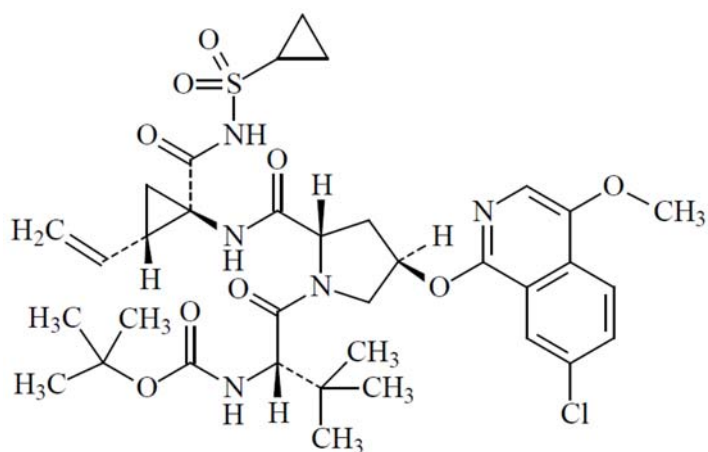
分子量：811.80

化学名：

(日本名) *N,N'*-([1,1'-ビフェニル]-4,4'-ジイルビス{1*H*-イミダゾール-5,2-ジイル-[(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル][(1*S*)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル]})ジカルバミン酸ジメチル 二塩酸塩

(英 名) Dimethyl *N,N'*-([1,1'-biphenyl]-4,4'-diylbis{1*H*-imidazole-5,2-diyl-[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(1*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]})dicarbamate dihydrochloride

②アスナプレビル



分子式：C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S

分子量：748.29

化学名：

(日本名) {(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-({7-クロロ-4-メトキシイソキノリン-1-イル}オキシ)-2-({(1*R*,2*S*)-1-[(シクロプロパンスルホニル)カルバモイル]-2-エテニルシクロプロピル}カルバモイル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル

(英 名) 1,1-Dimethylethyl{(2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-({7-chloro-4-methoxyisoquinolin-1-yl}oxy)-2-({(1*R*,2*S*)-1-[(cyclopropanesulfonyl)carbamoyle]-2-ethenylcyclopropyl}carbamoyle)pyrrolidin-1-yl]-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl} carbamate

[特 記 事 項]	優先審査 (平成 25 年 12 月 25 日付 薬食審査発 1225 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 26 年 6 月 6 日

[販 売 名] ①ダクルインザ錠 60mg  
②スンベプラカプセル 100mg  
[一 般 名] ①ダクラタスビル塩酸塩  
②アスナプレビル  
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズ株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 29 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変における次のいずれかのウイルス血症の改善  
(1) インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者  
(2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者  
[用法・用量] <ダクルインザ錠 60mg>  
通常、成人にはダクラタスビルとして 1 回 60mg を 1 日 1 回経口投与する。  
本剤はアスナプレビルと併用し、投与期間は 24 週間とする。  
<スンベプラカプセル 100mg>  
通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。  
本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。

## 審査報告 (1)

平成 26 年 4 月 23 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①ダクルインザ錠 60mg ②スンベプラカプセル 100mg
[一 般 名]	①ダクラタスビル塩酸塩 ②アスナプレビル
[申 請 者 名]	ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 29 日
[剤形・含量]	①1 錠中にダクラタスビル塩酸塩 66mg (ダクラタスビルとして 60mg) を含有する錠剤 ②1 カプセル中にアスナプレビル 100mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	セログループ1 (ジェノタイプ1) のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変における次のいずれかのウイルス血症の改善 ・インターフェロン療法が不適格の未治療あるいは不耐容の患者 ・インターフェロン療法で無効となった患者
[申請時用法・用量]	①通常、成人にはダクラタスビルとして1回 60mg を1日1回経口投与する。 本剤はアスナプレビルと併用し、投与期間は24週間とする。 ②通常、成人にはアスナプレビルとして1回 100mg を1日2回経口投与する。 本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は24週間とする。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ダクラタスビル塩酸塩（以下、「DCV」）及びアスナプレビル（以下、「ASV」）は、C型肝炎ウイルス（以下、「HCV」）感染症に対する治療薬として、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社及びブリストル・マイヤーズ株式会社により開発された、HCV NS5A 複製複合体及び HCV NS3/4A セリンプロテアーゼに対する選択的阻害剤である。

HCV 感染患者は、世界で約 1 億 5000 万人<sup>1)</sup>、本邦においては 150～200 万人<sup>2) 3)</sup> と推定される。HCV 感染後、70～80%の患者は慢性肝炎へ移行し、治療を行わない場合には、緩徐に肝臓の線維化が進行し、肝硬変に進展する。肝硬変は肝不全の原因となる他、肝細胞癌を発症するリスクが高く、C型慢性肝炎患者における肝細胞癌の発生率は10年間で12.4%<sup>4)</sup>、C型肝硬変患者における肝細胞癌の発生率は平均観察期間9.2年で53.9%<sup>5)</sup>と報告されている。また、本邦において、年間約3万人の肝細胞癌による死

<sup>1)</sup> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/><2014年4月>

<sup>2)</sup> 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会, C型肝炎治療ガイドライン (第2版), 2013

<sup>3)</sup> [http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/about\\_ctype.html#you44](http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/about_ctype.html#you44)<2014年4月>

<sup>4)</sup> Kobayashi M et al, *J Med Virol*, 78: 459-465, 2006

<sup>5)</sup> Ikeda K et al, *Hepatology*, 29(4): 1124-1130, 1999

亡者のうち、約 70%が HCV 感染者であり<sup>6)</sup>、<sup>7)</sup>、C 型慢性肝炎患者は、肝細胞癌発症が多いとされる高齢患者が多くを占めている<sup>8)</sup>。

現在、本邦においては、ウイルス排除を目的とした C 型慢性肝炎の治療薬として、インターフェロン（以下、「IFN」）製剤、ペグ化 IFN（以下、「PegIFN」）製剤、リバビリン（以下、「RBV」）製剤並びに HCV NS3/4A セリンプロテアーゼ阻害剤であるテラプレビル及びシメプレビルナトリウムが承認されており、国内ガイドラインでは、HCV NS3/4A セリンプロテアーゼ阻害剤、PegIFN/RBV による 3 剤併用療法が推奨されている<sup>2)</sup>。また、C 型代償性肝硬変に対する治療としては、PegIFN/RBV 併用療法が承認されている。

ただし、これらの治療法によっても前治療無効の C 型慢性肝炎患者や C 型代償性肝硬変患者に対しては十分な効果が得られていない。また、HCV NS3/4A セリンプロテアーゼ阻害剤、PegIFN/RBV による 3 剤併用療法は、PegIFN 投与のため毎週通院する必要があること、患者の状態により PegIFN 又は RBV の投与量の減量又は中止を行う必要があること、及び副作用により治療困難な患者が多く存在することが治療における課題であり、特に高齢患者や合併症（高血圧、心疾患、精神疾患及び血球数減少等）を有する患者では PegIFN/RBV 併用療法による治療が困難となっている。

以上より、IFN 治療に対して不適格又は不耐容の C 型慢性肝炎患者、前治療無効の C 型慢性肝炎患者、及び C 型代償性肝硬変患者に対する新たな治療薬の医療上の必要性は高い。

非臨床試験において、DCV 及び ASV 併用時の抗 HCV 活性について検討され、併用効果が認められたこと、海外臨床試験において、C 型慢性肝炎患者に対して DCV 又は ASV が単独投与されたところ、耐性変異が出現する可能性はあるものの、それぞれの薬剤の投与によって HCV RNA 量は減少し、安全性に特段の問題はないことが確認されたため、作用機序の異なる DCV と ASV を併用することで抗ウイルス効果が増強し、既存の治療法では効果のないあるいは乏しい HCV 感染患者に対して新たな治療を提供することが可能となり、副作用の発現や頻繁な通院による患者の負担と、有害事象の観察及び管理のための医療従事者の負担が軽減されると考えられ、IFN と併用しない 2 剤併用投与による新規治療法の開発が、海外においてはブリストル・マイヤーズ スクイブ社、国内においてはブリストル・マイヤーズ株式会社により計画された。

ダクルインザ錠（以下、「DCV 錠」）及びスンベプラカプセル（以下、「ASV 軟カプセル」）による 2 剤併用療法は、国内臨床試験において IFN 治療が不適格/不耐容の患者及び前治療無効患者に対して良好な治療効果を示し、安全性上の大きな問題は認められなかったこと等から、今般製造販売承認申請が行われた。

なお、海外において、平成 26 年 4 月現在、承認されている国はないが、DCV は欧州で、DCV 及び ASV は米国で承認申請されており、現在審査中である。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬 (DCV)

##### 1) 特性

原薬は白色～黄色の粉末であり、融点、熱分析、吸湿性、比旋光度、溶解性、pH、解離定数（イミ

<sup>6)</sup> 平成 23 年人口動態統計 [http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei11/dl/11\\_h7.pdf](http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei11/dl/11_h7.pdf)<2014 年 4 月>

<sup>7)</sup> 日本肝癌研究会追跡調査委員会, 肝臓, 51(8): 460-484, 2010

<sup>8)</sup> Hamada H et al, *Cancer*, 95(2): 331-339, 2002

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、ラマンスペクトル、核磁気共鳴スペクトル（ $^1\text{H}$ -NMR 及び  $^{13}\text{C}$ -NMR）、質量スペクトル及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

原薬は、[REDACTED]、  
[REDACTED]及び[REDACTED]  
を出発物質として合成される。

- ・ 重要品質特性（以下、「CQA」）として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX及びXXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）を特定
- ・ 製造工程の各工程において品質リスクアセスメントを行い、原薬 CQA に影響を及ぼす可能性のある工程パラメータを特定

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び液体クロマトグラフィー：以下、「LC」）、純度試験〔重金属、類縁物質（LC）、XXXXXXXXXX（LC）及びXXXXXXXXXX（ガスクロマトグラフィー）〕、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及び定量法（LC）が設定されている。

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重）/ファイバードラム	12カ月
加速試験	パイロット3ロット	40℃	75%RH		6カ月

6

る。製剤には、無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、XXXXXXXXXXが添加剤として含まれる。

## 2) 製造方法

製剤はXXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、打錠、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、コーティング、試験・保管及び包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX工程、XXXXXX工程及びXXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、主に以下の検討もされている。

- ・ CQA としてXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXを特定
- ・ 品質リスクアセスメント及び実験計画法等による評価に基づく製剤処方決定及び工程パラメータの範囲の設定

## 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び LC）、純度試験〔類縁物質（LC）〕、製剤均一性〔含量均一性（LC）〕、溶出性及び定量法（LC）が設定されている。

## 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	12 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニルフィルム及びポリクロトリフルオロエチレンの二層フィルム/アルミニウム箔）に包装し、室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXXXX カ月まで継続予定である。

## (3) 原薬（ASV）

### 1) 特性

原薬は白色～微黄白色の粉末であり、融点、熱分析、吸湿性、粒子径、溶解性、pH、解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬には 5 種類の結晶形<sup>9)</sup> が認められており、実生産における製造方法ではXXXXXX 形のみ生成することが確認されている。

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル（<sup>1</sup>H-NMR 及び <sup>13</sup>C-NMR）、質量スペクトル、単結晶 X 線構造解析により検討されている。また、原薬は、理論上 32 種類の立体異性体が存在し、実生産において 2 種類のジアステレオマーが確認されている<sup>10)</sup>。

<sup>9)</sup> XXXXXX 形（XXXXXX 物）、XXXXXX 形（XXXXXX 物）、XXXXXX 形（XXXXXXXXXX 溶媒和物）、XXXXXX 形（XXXXXXXXXX 溶媒和物）及びXXXXXX 形（XXXXXX 溶媒和物）

<sup>10)</sup> これらのジアステレオマーについては、規格及び試験方法（類縁物質）にて管理されている。

## 2) 製造方法

原薬は [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、主に以下の検討がされている。

- ・ CQA として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX を特定
- ・ 製造工程の各工程において品質リスクアセスメントを行い、原薬 CQA に影響を及ぼす可能性のある工程パラメータを特定

重要工程として、[ ] [ ] [ ] 工程における [ ]、[ ] 及び [ ] [ ] 工程、並びに [ ] 工程における [ ] 及び [ ] 工程が設定されている。また、重要中間体として [ ] が設定され、管理項目及び管理値が設定されている。

### 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験〔IR 及び LC〕、重金属、類縁物質（LC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）及び定量法（LC）が設定されている。

#### 4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 3 のとおりである。パイロットスケールの原薬を用いた長期保存試験及び加速試験において、経時的な水分の増加が認められた。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表3 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット (製造方法 <sup>a)</sup> )	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット2ロット (プロセス <sup>X</sup> 原薬)	25℃	60%RH	ポリエチレン袋 (二重) / 高密度ポリエチレン円筒形ドラム (乾燥剤なし)	18 カ月
	実生産3ロット (プロセス <sup>X</sup> 原薬)			ポリエチレン袋 (二重) / 高密度ポリエチレン円筒形ドラム (乾燥剤入り)	9 カ月
	パイロット3ロット (プロセス <sup>Y</sup> 原薬)			ポリエチレン袋 (二重) / 高密度ポリエチレン円筒形ドラム (乾燥剤なし)	18 カ月
加速試験	パイロット2ロット (プロセス <sup>X</sup> 原薬)	40℃	75%RH	ポリエチレン袋 (二重)	6 カ月
	実生産3ロット (プロセス <sup>X</sup> 原薬)				6 カ月
	パイロット3ロット (プロセス <sup>Y</sup> 原薬)				6 カ月

a) プロセス<sup>Y</sup>は遺伝毒性不純物となる試薬を用いていたため、当該試薬を用いないプロセス<sup>X</sup>が実生産工程として採用された。両プロセスにて製造された原薬はロット分析結果より同様の品質であることが確認されている。

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋（乾燥剤入り）に入れ、高密度ポリエチレンドラムにて遮光下で室温保存するとき、       カ月と設定された。なお、長期保存試験は       カ月まで継続予定である。

#### (4) 製劑 (ASV)

## 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 カプセル中に原薬 100mg を含有する軟カプセルである。製剤には、中鎖脂肪酸トリグリセリド、カプリル酸カプリン酸モノグリセリド、ポリソルベート 80、ジブチルヒドロキシトルエン、

ゼラチン、トウモロコシデンプン由来糖アルコール液、濃グリセリン及び酸化チタンが添加剤として含まれる。

## 2) 製造方法

製剤は、カプセル内容液の調製、カプセル用ゲルの調製、カプセル剤皮液の調製、カプセル充填、乾燥、洗浄、試験・保管及び包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程及びXXXXXX工程が重要工程と設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、主に以下の検討がされている。

- ・ 製剤 CQA として、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX 及び XXXXXX を特定
- ・ 製造工程リスクアセスメント及び実験計画法による評価に基づく製剤処方決定及び工程パラメータの範囲の設定

## 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び LC）、純度試験〔類縁物質（LC）〕、製剤均一性〔含量均一性（LC）〕、溶出性、微生物限度及び定量法（LC）が設定されている。

## 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 4 のとおりである。加速試験において経時的な類縁物質の増加（パイロット 3 ロットのみのみ）及び溶出性の低下が認められた。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット a)	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット (プロセス <sup>*X</sup> 原薬を用いた製剤)	25℃	60%RH	PTP 包装	3 カ月
	パイロット 3 ロット (プロセス <sup>*Y</sup> 原薬を用いた製剤)				15 カ月
加速試験	実生産 3 ロット (プロセス <sup>*X</sup> 原薬を用いた製剤)	40℃	75%RH		3 カ月
	パイロット 3 ロット (プロセス <sup>*Y</sup> 原薬を用いた製剤)				6 カ月

a) 実生産の製剤はプロセス<sup>\*X</sup> 原薬を用いて製造される。プロセス<sup>\*Y</sup> 原薬を用いた製剤とプロセス<sup>\*X</sup> 原薬を用いた製剤はロット分析結果より同様の品質であることが確認されている。

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニルフィルム及びポリクロトリフルオロエチレンの二層フィルム/アルミニウム箔）に包装し、遮光下で室温保存するとき 15 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXXXX カ月まで継続予定である。

## <審査の概略>

機構は、DCV について、提出された資料から原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。また、ASV については、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### (1) 製剤の溶出試験の規格値について（ASV）

申請者は、製剤の溶出試験の規格値の設定根拠について、以下のように説明している。

製剤の加速試験において6カ月時点でゼラチンカプセルの架橋（Cross-linking）が生じることにより溶出率が低下する<sup>11)</sup>ものの、臨床薬理試験成績<sup>12)</sup>を踏まえると、溶出性に多少の差異が認められた場合であっても薬効には影響しないと考えられることから、製剤の溶出試験の規格値を「 $\blacksquare$ 分間のQ値： $\blacksquare$ %」と設定した。

機構は、非臨床及び臨床においてゼラチンカプセルの架橋が発生した製剤と発生していない製剤の薬物動態が比較検討されていないことを踏まえると、ゼラチンカプセルの架橋によって溶出率が低下した場合のASVの薬物動態並びに有効性及び安全性に対する影響は明確になっていないものと考えことから、製剤の溶出試験の規格値として、ゼラチンカプセルの架橋による溶出率の低下を検出可能な規格値を設定する必要があると考え、設定された規格値の適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

製剤のロット分析において、 $\blacksquare$ ロットの溶出率は $\blacksquare$ 分で $\blacksquare$ ～ $\blacksquare$ %、 $\blacksquare$ 分で $\blacksquare$ ～ $\blacksquare$ %、 $\blacksquare$ 分で $\blacksquare$ ～ $\blacksquare$ %であった。品質不良製剤を検出するという品質管理の観点からは、溶出規格の測定ポイントは平均溶出率がプラトーに達した時点が望ましいと考えることから $\blacksquare$ 分又は $\blacksquare$ 分のいずれでも設定可能と考える。ゼラチンカプセルの架橋に起因する溶出遅延<sup>11)</sup>をより確かに検出するために、測定ポイントを $\blacksquare$ 分とし、溶出試験の規格値を「 $\blacksquare$ 分間のQ値： $\blacksquare$ %」と変更する。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、ゼラチンカプセルの架橋による溶出率の低下を検出可能な規格値として「 $\blacksquare$ 分間のQ値： $\blacksquare$ %」と設定することは受け入れ可能と判断した。

## (2) 新添加剤について（ASV）

製剤には、新添加剤に該当するカプリル酸カプリン酸モノグリセリドが $\blacksquare$ として使用されている。機構は、カプリル酸カプリン酸モノグリセリドは、 $\blacksquare$ 適合品であり、規格及び試験方法は適切に設定されていることから、特段の問題はないと判断した。また、安定性及び安全性についても提出された資料から特段の問題はないと判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請に際し、DCVの効力を裏付ける試験として、HCVに対する抗ウイルス作用、細胞傷害作用、HCV以外のウイルスに対する作用、他の抗HCV薬との併用作用及び薬剤耐性が検討された。安全性薬理試験として、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系の機能に対する影響が検討された。

また、ASVの効力を裏付ける試験として、結晶構造解析、酵素阻害作用、HCVに対する抗ウイルス作用、細胞傷害作用、HCV以外のウイルスに対する作用、他の抗HCV薬との併用作用及び薬剤耐性が検討された。副次的薬理試験として、IFN産生系に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、心

<sup>11)</sup>  $\blacksquare$ 分間の溶出率： $\blacksquare$ ～ $\blacksquare$ %、 $\blacksquare$ 分間の溶出率： $\blacksquare$ ～ $\blacksquare$ %

<sup>12)</sup> 絶食下でASVをカプセル剤として投与したとき、経口投与溶液（ $\blacksquare$ % $\blacksquare$  /  $\blacksquare$ % $\blacksquare$  /  $\blacksquare$ % $\blacksquare$ ）混液にASVを20mg/mLの濃度になるように溶かしたものを投与したとき（AI447010試験；「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (2) 健康成人における検討、2) ASV単独投与、③外国人健康成人を対象としたマスバランス試験」の項参照）と比較して $t_{max}$ は延長したが、AUCは類似しており、また、ASV軟カプセルの薬物動態に対する食事の影響が検討された試験（AI447043試験；「4. 臨床に関する資料、(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要、<提出された資料の概略> (2) ASV単独投与、1) 相対的BA及び食事の影響試験」の項参照）において、空腹時投与と高脂肪食摂取後投与とでは $t_{max}$ に差異があったものの、暴露量には臨床的に意味のある差異は生じなかったと説明されている。

血管系、呼吸器系及び中枢神経系の機能に対する影響が検討された。なお、DCV の用量は、ダクラタスビルとしての量で示している。

## (1) 効力を裏付ける試験 (DCV)

### 1) *in vitro* 試験

#### ① 抗ウイルス活性及び特異性 (4.2.1.1.1)

DCV の作用機序について、NS5A は二量体として存在すること<sup>13)</sup>、また、DCV はビフェニル結合について C-2 対称の 2 量体分子であることから、DCV の NS5A への結合は 2 量体接合面に入り込むような結合モデルが考えられると説明されている。細胞を用いた HCV レプリコンアッセイ (検出系: Luciferase、FRET 又は Taqman)<sup>14)</sup> により、種々の genotype 及び臨床分離株<sup>15)</sup> に対する DCV の抗ウイルス活性 (50%有効濃度、以下「EC<sub>50</sub>」) が検討された。結果は表 5 のとおりであった。genotype 2a (HC-J6) で認められた活性低下は、HC-J6 株における NS5A の 31 番のアミノ酸残基がメチオニンであり、genotype 1a 及び genotype 1b において L31M/V は DCV の耐性置換として発現する変異であることによるものと説明されている。

表 5 レプリコン細胞株における DCV の抗ウイルス活性

HCV genotype (ウイルス株)	検出法	EC <sub>50</sub> (nM)		
		DCV	BMS-805215	BMS-795853
1a (H77c)	Luciferase	0.020 ± 0.009	ND	ND
1a (H77c)	FRET	0.050 ± 0.013	19 ± 5	14 ± 2
1a (H77c)	Taqman	0.003 ± 0.0006	17 ± 5	14 ± 2
1b (Con1)	Luciferase	0.004 ± 0.002	0.4 ± 0.20	ND
1b (Con1)	FRET	0.009 ± 0.004	0.82 ± 0.23	0.07 ± 0.03
1b (Con1)	Taqman	0.0012 ± 0.0007	0.63 ± 0.10	ND
2a (JFH-1)	Luciferase	0.034 ± 0.019	ND	ND
2a (HC-J6) <sup>a)</sup>	Luciferase	18 ± 5.1	ND	ND
2a (臨床分離株) <sup>a)</sup>	Luciferase	8.8 - 19 <sup>c)</sup>	ND	ND
3a <sup>a)</sup>	FRET	0.146 ± 0.034	3.8 ± 1	50 ± 30
3a (1-100) <sup>a)</sup>	Luciferase	0.19 ± 0.07	ND	ND
3a (臨床分離株) <sup>a)</sup>	Luciferase	0.14 - 1.25 <sup>d)</sup>	ND	ND
4a <sup>a)</sup>	FRET	0.012 ± 0.004	0.66 ± 0.13	1.6 ± 1.4
4a (full length) <sup>a)</sup>	Luciferase	0.007 ± 0.003	ND	ND
4a (臨床分離株) <sup>a)</sup>	Luciferase	0.007 - 0.013 <sup>d)</sup>	ND	ND
5a <sup>a)</sup>	FRET	0.033 ± 0.010	0.0019 ± 0.0004	0.416 ± 0.065
5a (1-100) <sup>a)</sup>	Luciferase	0.019 ± 0.007	ND	ND
5a (臨床分離株) <sup>a)</sup>	Luciferase	0.003 - 0.004 <sup>c)</sup>	ND	ND
6a (1-429) <sup>a)</sup>	Luciferase	0.054 ± 0.008	ND	ND
1b (Con1) 細胞株に対する CC <sub>50</sub>	Fluorescence	17 ± 1μM	17 ± 1μM	> 30μM
治療係数 <sup>b)</sup>		1900000	21000	> 330000

平均値 ± 標準偏差

BMS-805215: サルの主要代謝物 (DCV のピロリジン環水酸化・転移化合物)

BMS-795853: イヌの主要代謝物 (DCV の脱カルボキシメチル体)、ND: 実施されていない

a) ハイブリッドレプリコンによる検討 [括弧内の数字はレプリコン細胞株 (Con1 株又は JFH-1 株) に組み込まれた各 genotype における NS5A のアミノ酸配列番号]

b) genotype 1b (Con1) レプリコン細胞株における DCV の 50%細胞障害濃度 (CC<sub>50</sub>) /EC<sub>50</sub> (FRET)

c) 臨床分離株 2 株における EC<sub>50</sub> の範囲

d) 臨床分離株 3 株における EC<sub>50</sub> の範囲

DCV の抗ウイルス活性について、40%ヒト血清タンパク質の影響が検討された。結果は、表 6 のとおりであった。

<sup>13)</sup> Tellinghuisen TL et al, *Nature*, 435: 374-379, 2005

<sup>14)</sup> Lohmann V et al, *Science*, 285:110-113, 1999

<sup>15)</sup> genotype 1b (Con1) 又は genotype 2a (JFH-1) レプリコンを遺伝学的背景とするハイブリッドレプリコンとして検討された。

表 6 40%ヒト血清タンパク質が DCV の活性に及ぼす影響

HCV genotype	EC <sub>50</sub> (nM)		ヒト血清の影響 <sup>a)</sup>
	ヒト血清非存在下	ヒト血清存在下	
1a	0.041 ± 0.013	0.068 ± 0.016	1.7
1b	0.007 ± 0.002	0.012 ± 0.003	1.7

平均値 ± 標準偏差

a) ヒト血清存在下における EC<sub>50</sub>/ヒト血清非存在下における EC<sub>50</sub>

DCV の抗ウイルス選択性について、HCV と近縁のペスチウイルス属である BVDV (牛ウイルス性下痢ウイルス) を含む種々の RNA 及び DNA ウイルスに対する抗ウイルス活性が検討された。結果は、表 7 のとおりであった。また、DCV の細胞毒性が種々の組織由来の複数の細胞株<sup>16)</sup> を用いて検討されたところ、いずれの細胞株に対しても DCV の CC<sub>50</sub> は 17µM 以上であった。

表 7 種々の RNA 及び DNA ウイルスに対する DCV の抗ウイルス活性

レプリコン/ウイルス	細胞株	EC <sub>50</sub> (nM)	選択指数 <sup>a)</sup>
HCV レプリコン (1b)	Huh-7	0.009	-
HCV genotype 2a (JFH-1)	Huh-7	0.020	-
BVDV レプリコン	Huh-7	9000	1000000
BVDV	MDBK	12000	1300000
HIV	MT2	> 20000	> 2200000
HSV-1/HSV-2	Vero	> 11000	> 1200000
Influenza	MDBK	> 100000	> 11000000
CPIV	Vero	26000	2900000
Human Rhinovirus	MRC5	> 29000	> 3200000
Coxsackie virus	MRC5	> 29000	> 3200000
Poliovirus	MRC5	> 29000	> 3200000
Human Coronavirus	MRC5	> 29000	> 3200000

HSV：単純ヘルペスウイルス、CPIV：イヌパラインフルエンザウイルス

a) 他のレプリコン又はウイルスに対する EC<sub>50</sub>/HCV レプリコン (genotype 1b) に対する EC<sub>50</sub>

## ② 耐性 (4.2.1.1.2、5.3.3.2.2)

レプリコン細胞 (genotype 1a 及び 1b) を DCV 存在下で培養し、DCV に対する耐性変異が同定され、複製能及び抗ウイルス活性について検討された。結果は、表 8 及び表 9 のとおりであった。

表 8 DCV 耐性変異株の複製能及び抗ウイルス活性 (genotype 1a)

genotype 1a <sup>a)</sup>	野生型	M28T	Q30H	Q30R	L31V	Y93C	M28T/Y93C
複製能 (%)	100	6	80	34	113	23	5
EC <sub>50</sub> (pM)	7	305	533	1017	3385	658	7914

a) レプリコン細胞 (genotype 1b) に genotype 1a NS5A の 1 番から 100 番までのアミノ酸配列が組み込まれたハイブリッドレプリコンが用いられた。

表 9 DCV 耐性変異株の複製能及び抗ウイルス活性 (genotype 1b)

genotype 1b	野生型	L31F	L31V	Y93H	Y93N	L31V/Y93H
複製率 (%)	100	132	127	16	25	0.7
EC <sub>50</sub> (pM)	3	13	49	41	74	13843

また、海外臨床試験 (AI444004 試験)<sup>17)</sup> において、DCV 単回投与時の有効性及び安全性が検討され、ウイルス学的ブレイクスルー又は再燃が認められた被験者における主要な変異についてもレプリコン細胞株に導入され、複製率及び抗ウイルス活性について検討された。結果は、表 10 及び表 11 のとおりであった。

<sup>16)</sup> 肝臓 (Huh-7)、腎臓 (Vero 及び MDBK)、肺線維芽細胞 (MRC5) 及び T リンパ球 (MT2) 細胞について検討された。

<sup>17)</sup> 外国人の C 型慢性肝炎患者を対象に DCV 1、10、30、60、100mg 1 日 1 回又は DCV 30mg 1 日 2 回を 14 日間経口投与した海外前期第 II 相試験

表 10 *in vitro* レプリコンシステム (genotype 1a) における DCV の耐性プロファイル

アミノ酸置換	複製率 (%)	EC <sub>50</sub> (ng/mL)
野生型	100	0.0044±0.0028
<i>T21I</i>	169±9	0.0034±0.0003
<i>M28A</i>	27±25	20.2±13.3
<i>M28I</i>	200±38	0.0055±0.0003
<i>M28T</i>	31±23	3.0±0.3
<i>M28V</i>	16±11	0.0055±0.0019
<i>Q30D</i>	171±134	> 1481
<i>Q30E</i>	130±56	110.9±66.0
<i>Q30G</i>	54±22	37.8±11
<i>Q30H</i>	75±31	6.5±1.4
<i>Q30K</i>	19±9	108±52
<i>Q30L</i>	37±11	0.016±0.003
<i>Q30P</i>	114±19	0.0067±0.0007
<i>Q30R</i>	41±16	5.4±0.8
<i>Q30 deletion</i>	ND	ND
<i>L31M</i>	55±15	1.5±0.5
<i>L31P/Q/R</i>	ND	ND
<i>L31V</i>	117±29	14.9±4.4
<i>P32L</i>	18±5	1.0±0.15
<i>V37A</i>	13±2	0.0037±0.0006
<i>V37M</i>	117±5	0.004±0.0009
<i>H58D</i>	92±9	2.2±0.3
<i>H58P</i>	266±261	0.0053±0.0006
<i>E62D</i>	103±32	0.017±0.005
<i>Y93C</i>	11±7	8.2±3.0
<i>Y93H</i>	18±11	23.9±7.0
<i>Y93N</i>	13±8	208.9±47.9
<i>T21I-L31M</i>	82±5	2.39±0.018
<i>M28A-Q30R</i>	45±11	1262±273
<i>M28T-Q30H</i>	31±22	461±233
<i>M28T-Q30K</i>	15±2	> 1481
<i>M28T-Q30R</i>	76±23	264±9
<i>M28T-Y93H</i>	—	ND
<i>M28V-Q30R</i>	147±55	1.4±0.01
<i>Q30E-Y93H</i>	6±1	299±45.6
<i>Q30H-H58D</i>	28±2	> 1481
<i>Q30H-Y93H</i>	20±6	409.8±153.6
<i>Q30R-L31M</i>	54±15	868±679
<i>Q30R-H58D</i>	60±12	1867±46
<i>Q30R-E62D</i>	30±14	111.9±6.7
<i>Q30R-Y93H</i>	6±1	252.5±30.2
<i>L31M-H58D</i>	41±4	294.5±10.5
<i>L31V-V37A</i>	10±0.1	47.1±6.6
<i>L31V-H58P</i>	100±0	54±6
<i>L31V-Y93H</i>	20±2	> 741
<i>H58P-Y93H</i>	22±0.7	5.3±0.06

平均値±標準偏差

ND：実施されていない、—：著しい複製能低下、標準文字：レプリコン細胞で認められた耐性変異

太字：レプリコン細胞及び臨床で認められた耐性変異、斜体太字：臨床で認められた耐性変異

表 11 *in vitro* レプリコンシステム (genotype 1b) における DCV の耐性プロファイル

アミノ酸置換	複製率 (%)	EC <sub>50</sub> (ng/mL)
野生型	100	0.0019±0.0002
<b>R30Q</b>	91±1	0.0011±0.0002
L31F	146±44	0.009±0.0009
<b>L31I</b>	54±12	0.0027±0.0011
<b>L31M</b>	99±23	0.0062±0.0014
<b>L31V</b>	158±54	0.053±0.015
L31W	191±9	0.175±0.047
P32L	18±6	0.031±0.016
<b>P32 deletion</b>	29.1±3.2	> 741
<b>F37L</b>	151±32	0.0013±0.0001
<b>Q54H</b>	83±18	0.0024±0.0003
<b>Q54N</b>	83±29	0.0027±0.0006
P58S	121±17	0.0017±0.0003
<b>Y93C</b>	61.9±4.4	0.0063±0.0014
<b>Y93H</b>	27±16	0.046±0.020
Y93N	19±5	0.096±0.07
L23F-L31F	65±5	0.025±0.004
R30Q-L31F	224±39	0.17±0.073
<b>L31I-Y93H</b>	43±11	4.8±2.5
<b>L31M-Y93H</b>	70±68	13.5±12.2
<b>L31V-Y93H</b>	49.9±38	28.1±24.7
<b>P32del-Y93H</b>	—	ND
F37L-Y93H	34±4	0.036±0.005
<b>Q54H-Y93H</b>	22±7	0.018±0.005
<b>L31V-Q54H-Y93H</b>	189±25	36.1±7.7

平均値±標準偏差

ND：実施されていない、—：複製しない、標準文字：レプリコン細胞で認められた耐性変異

太字：レプリコン細胞及び臨床で認められた耐性変異、斜体太字：臨床試験で認められた耐性変異

DCV に対する耐性変異について、他の抗 HCV 薬との交差耐性が検討された。結果は、表 12 のとおりであった。

表 12 野生型及び DCV 耐性変異型ウイルスに対する抗 HCV 薬の抗ウイルス活性

変異細胞株	EC <sub>50</sub> (nM)				
	DCV	ASV		HCV-796	pegIFNα
1a 野生型	0.021	2.9		43.2	1.7
Q30E/K/D	239 / 82 / > 2000	2.1 / 3.4 / 2.4		27.8 / ND / ND	2.3 / ND / ND
Y93N/H	465 / 52	1.4 / 2.3		17.4 / ND	1.7 / ND
M28A-Q30R	> 2000	2.4		ND	ND
M28T-Q30H	768	3		25.2	2.9
Q30R-L31M	442	1.4		ND	ND
Q30H-Y93H	561	1.6		15.5	3.0
Q30R-H58D	> 2000	2.9		ND	ND

平均値

、HCV-796：NS5B ポリメラーゼ site II 阻害薬、ND：実施されていない  
pegIFNα の濃度単位は ng/mL

### ③ 併用試験 (4.2.1.1.1、4.2.1.1.3)

HCV レプリコン細胞に DCV と IFNα、IFNλ、ASV、

又は との併用、並びに、DCV、ASV 及び

の 3 剤併用による併用効果が検討された<sup>18)</sup>。結果は表 13 のとおりであった。

<sup>18)</sup> 単独適用時及び他剤との併用時の EC<sub>50</sub>、EC<sub>75</sub> 及び EC<sub>90</sub> が算出された。イソログラム法にて併用係数 (Combination index) 及び各併用係数の 95%信頼区間が算出され、信頼区間の下限が 1 を超えた場合に阻害効果、上限が 1 以下の場合に相乗効果、信頼区間に 1 を含む場合に相加効果と判定された (Chou TC, *Pharmacological Reviews*, 58(3); 621-681, 2006)。

表 13 HCV レプリコンにおける DCV との併用試験

	IFN $\alpha$	IFN $\lambda$	ASV		ASV+	
併用係数（最小値） [95%信頼区間]	0.47 [0.40, 0.54]	0.82 [0.75, 0.89]	0.57 [0.51, 0.63]	【 】	【 】	【 】
併用係数（最大値） [95%信頼区間]	1.11 [0.99, 1.23]	1.20 [0.85, 1.55]	1.07 [0.79, 1.36]	【 】	【 】	【 】
判定	相加又は 相乗効果	相加又は 相乗効果	相加又は 相乗効果	【 】	【 】	【 】

## (2) 副次的薬理試験 (DCV)

本申請に際し、資料は提出されていない。

## (3) 安全性薬理試験 (DCV) (参考 4.2.1.3.1～4.2.1.3.5、4.2.3.1.1、4.2.3.1.2、4.2.3.2.2～4.2.3.2.9、4.2.3.7.3.2)

安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する作用について検討された。結果は表 14 のとおりであった。

表 14 安全性薬理試験の概要

評価対象組織	動物種/ 細胞種	投与 方法	投与量又は濃度	性別及び例 数/群	特記すべき所見
受容体、酵素 及びイオン チャンネル  心血管系	ヒト、ラット、 モルモット細胞	<i>in vitro</i>	10 $\mu$ M	—	ナトリウムイオンチャンネルに対して 65%阻害
			BMS-805215 : 10 $\mu$ M	—	特になし
	HEK-293 細胞	<i>in vitro</i>	10、30 $\mu$ M	—	hERG カリウムチャンネル：10 $\mu$ M で 26.2%阻害、 30 $\mu$ M で 50.6%阻害 (IC <sub>50</sub> : 29.2 $\mu$ M)
			10 $\mu$ M	—	ナトリウムチャンネル (SCN5A) : 50.5%阻害 (1Hz 刺激)、59.4%阻害 (4Hz 刺激)
			10、30 $\mu$ M	—	L 型カルシウムチャンネル (Ca <sub>v</sub> 1.2) : 10 $\mu$ M で 31.9% 阻害、30 $\mu$ M で 42.6%阻害
			BMS-795853 : 1、 3、10 $\mu$ M	—	hERG カリウムチャンネル：10 $\mu$ M で 40.0%阻害
			BMS-795853 : 10 $\mu$ M	—	ナトリウムチャンネル (SCN5A) : 22.6%阻害 (1Hz 刺激)、22.9%阻害 (4Hz 刺激)
	ウサギ/ プルキンエ線維	<i>in vitro</i>	3、10、30 $\mu$ M	—	特になし
	ウサギ (NZW)	静脈内	0、1、3、10、 30mg/kg	雄 3	30mg/kg : 投与 30 分後に QRS 間隔延長 (29%)、 PR 間隔延長 (19%)、AH 間隔延長 (16%)、HV 間隔延長 (10%)、MAP 増加 (7%)、QTcF 又は QTcv 間隔への影響なし
	ビーグル犬 (テレメトリー 試験)	経口	0、15、100mg/kg	雄 3、雌 3	100mg/kg : 嘔吐 (4 例) 可逆的な体血圧の増加 (4 例) 心収縮能の指標である+dp/dt の可逆的な減少 (4 例)
呼吸器系、中 枢神経系	マウス (ICR)	経口	0、100、300、 1000mg/kg	雄 5、雌 5	特になし
	ラット (SD)	経口	0、100、300、 1000mg/kg	雄 5、雌 5	特になし
	ラット (SD)	経口	0、10、30、 100mg/kg	雄 15、雌 15	特になし
			DCV : 0、10、 60mg/kg ASV : 0、30、 60mg/kg	雄 10、雌 10	特になし
	ラット (SD)	経口	0、12.5、25、 50mg/kg	雄 25、雌 25	特になし

評価対象組織	動物種/ 細胞種	投与 方法	投与量又は濃度	性別及び例 数/群	特記すべき所見
心血管系、中 枢神経系、呼 吸器系	ビーグル犬	経口	0、3、15、 100/50mg/kg	雄 5、雌 5	100/50mg/kg/日の死亡例において体温及び心拍 数の増加（二次的な作用による所見と考察され ている）
	カニクイザル	経口	0、10、30、100、 300mg/kg	雄 2、雌 2	特になし
			DCV : 0、15、 50mg/kg ASV : 0、72、 129.5mg/kg	雄 4、雌 4	特になし
			DCV : 0、15、 50mg/kg ASV : 0、45、 80mg/kg	雄 4、雌 4	特になし
			0、15、50、 300mg/kg	雄 4、雌 4	特になし
			0、15、30、 150mg/kg	雄 6、雌 6	特になし

BMS-805215 : DCV の M2 代謝物、BMS-795853 : DCV の M4 代謝物

Hz : Hertz, AH : Interval between atrial wave to His wave, HV : Interval between the His wave to ventricular wave, MAP : Mean arterial blood pressure, QTcF : Fridericia 式により心拍数で補正した QT 間隔, QTcV : Van de Water 式により心拍数で補正した QT 間隔

動物において DCV 投与に関連した心血管系の作用が認められた暴露量は、ヒト暴露量 ( $C_{max}$ )<sup>19)</sup> と比較して、イヌで 6.3 倍、ウサギで 91 倍であった。また、*in vitro* 試験におけるヒト暴露量との暴露量比は、214 倍以上であった。中枢神経系及び呼吸器系に対する検討では、ヒト暴露量 ( $C_{max}$ ) と比べて、ラットで 6.9 倍、イヌで 4.3 倍及びサルで 2.3 倍であり、影響は認められなかった。

#### (4) 効力を裏付ける試験 (ASV)

##### 1) *in vitro* 試験

##### ① 酵素活性及び特異性 (4.2.1.1.1)

ASV 及びテラプレビルの各種 HCV genotype の HCV NS3/4A プロテアーゼに対する阻害活性[50% 阻害濃度 (以下、「 $IC_{50}$ 」)] が検討された。結果は表 15 のとおりであった。

表 15 HCV NS3/4A プロテアーゼに対する *in vitro* 阻害活性

genotype (株)	$IC_{50}$ (nM)	
	ASV	テラプレビル
1a (BMS)	$1.8 \pm 0.2$	$12 \pm 2$
1a (H77)	$0.7 \pm 0.06$	$33 \pm 7$
1b (J4L6S)	$0.3 \pm 0.02$	$22 \pm 6$
2a (HC-J6)	$15 \pm 1.2$	$95 \pm 17$
2b (HC-J8)	$78 \pm 2.0$	$12 \pm 1$
3a (S52)	$320 \pm 13$	$537 \pm 4$
4a (ED43)	$1.6 \pm 0.1$	$12 \pm 1$
5a (SA13)	$1.7 \pm 0.2$	$38 \pm 3$
6a (HK-6A)	$0.9 \pm 0.09$	$86 \pm 2$

平均値 ± 標準偏差

また、ASV の種々のプロテアーゼに対する阻害活性が検討されたところ、ASV の HCV genotype 1a NS3/4A プロテアーゼ及び HCV と近縁関係にある GB ウイルス-B の NS3/4A プロテアーゼに対する  $IC_{50}$  は、それぞれ 0.001 及び 21.2  $\mu$ M であり、ヒトエラスターゼ、ブタ膵エラスターゼ、ヒトキモトリプシン及びヒトカテプシン B に対する  $IC_{50}$  は、いずれも 50  $\mu$ M 超であった。

<sup>19)</sup> 動物を用いた試験での暴露量比は、DCV の臨床推奨用量 (1 日 1 回 60 mg) 投与時における定常状態での DCV の  $C_{max}$  1.73  $\mu$ g/mL を用いて算出され (AI444004 試験; 「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (3) C 型慢性肝炎患者における検討、1) DCV 単独投与、②外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした前期第 II 相試験」の項参照)、*in vitro* 試験における暴露量比は、DCV のタンパク結合率 (98.0%) を考慮したヒトでの DCV 遊離体の  $C_{max}$  (0.0346  $\mu$ g/mL) を用いて算出された。

## ② 抗ウイルス活性 (4.2.1.1.1、4.2.1.1.6)

細胞を用いた HCV レプリコンアッセイ (検出系: Luciferase 又は FRET)<sup>20)</sup>により、種々の genotype 及び臨床分離株<sup>21)</sup> に対する ASV の抗ウイルス活性が検討された。結果は表 16 のとおりであった。

表 16 HCV レプリコンアッセイにおけるアスナプレビルの genotype 網羅性

HCV genotype (ウイルス株)	検出法	EC <sub>50</sub> (nM)	
		ASV	テラプレビル
1a (H77)	Luciferase	4.0 ± 0.3	995 ± 11
1b (Con 1)	Luciferase	1.2 ± 0.3	427 ± 3
1b (Con 1)	FRET	2.9 ± 0.5	573 ± 21
2a (JFH-1)	FRET	230 ± 74	229 ± 32
3a (S52)	Luciferase	1162 ± 274	2731 ± 188
2a (JFH-1)	Luciferase	67 ± 23	108 ± 12
2b (HC-J8)	Luciferase	480 ± 104	1236 ± 96
1b (Con 1)	Luciferase	1.3 ± 0.1	266 ± 77
4a (ED43)	Luciferase	1.8 ± 0.2	1137 ± 223
1b (Con 1) 細胞株に対する CC <sub>50</sub>	Fluorescence	27000 ± 2000	> 100000
治療係数 <sup>a)</sup>	-	9300	> 175

平均値 ± 標準偏差

a) genotype 1b (Con 1) レプリコン細胞株における CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub> (FRET)

感染性 HCV genotype 2a (JFH-1) ウイルスに対する抗ウイルス活性が検討されたところ、ASV 及びテラプレビルの EC<sub>50</sub> は、それぞれ 39nM 及び 116nM であった。

また、ASV の BVDV、HIV-1、ヒトライノウイルス及びヒトコロナウイルスに対する EC<sub>50</sub> は、それぞれ 12μM、14μM、100μM 超及び 100μM 超であった。

ASV の抗ウイルス活性に対する血清タンパク質の影響が 40%ヒト血清存在下で検討された。ASV の genotype 1b (Con 1) レプリコンに対する 40%ヒト血清存在下の EC<sub>50</sub> は、非存在下の EC<sub>50</sub> の 6.5 倍であった。

ASV の細胞毒性が種々の組織由来の複数の細胞株<sup>22)</sup> を用いて検討されたところ、いずれの細胞株に対しても ASV の CC<sub>50</sub> は 11μM 以上であった。

## ③ 作用機序 (4.2.1.1.2)

組換え酵素アッセイを用いて複数の HCV genotype 1 の NS3/4A プロテアーゼ複合体に対する阻害定数 (K<sub>i</sub>) が算出された。ASV は NS3/4A プロテアーゼ複合体に対して競合的に作用し、検討されたウイルス株 (3 株) に対する K<sub>i</sub> 値は 0.24~1.03nM の範囲であった。また、X 線結晶構造解析 (分解能: 2.2Å) で検討されたところ、ASV は NS3 プロテアーゼドメインの活性部位に結合することが確認された。

## ④ 耐性 (4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.6)

レプリコン細胞 (genotype 1a 及び 1b) を ASV 存在下で培養し、ASV に対する耐性変異が同定され、抗ウイルス活性について検討された。結果は表 17 のとおりであった。

<sup>20)</sup> Lohmann V et al, *Science*, 285:110-113, 1999

<sup>21)</sup> genotype 1b (Con1) 又は genotype 2a (JFH-1) レプリコンを遺伝学的背景とするハイブリッドレプリコンとして検討された。

<sup>22)</sup> 肝臓 (Huh-7 及び HepG2)、T リンパ球 (MT2)、肺線維芽細胞 (MRC5)、子宮頸部 (HeLa) 及び胎児腎 (HEK-293) 細胞について検討された。

表 17 ASV 耐性レプリコンに対する抗ウイルス活性及び同定されたアミノ酸変異

HCV レプリコン株	EC <sub>50</sub> (nM) <sup>a)</sup> (野性型に対する Fold Change)	NS3 領域の 主要なアミノ酸置換	頻度 <sup>b)</sup>
野性型 1a (H77)	6.5 ± 2.2 (1)	—	—
ASV の EC <sub>50</sub> の 10 倍の濃度で 1a 株を耐性誘導 (Colony 1)	91 ± 39 (13)	V51A	1/9
		D79E	1/9
		T95A	1/9
		R155K	8/9
		I170T	1/9
ASV の EC <sub>50</sub> の 10 倍の濃度で 1a 株を耐性誘導 (Colony 2)	77 ± 26 (11)	Q41E	1/9
		R62K	1/9
		I114V	1/9
		D168G	3/9
		I170T	4/9
		N174Y	1/9
ASV の EC <sub>50</sub> 値の 30 倍の濃度 で 1a 株を耐性誘導	315 ± 72 (49)	T40A	1/10
		R123G	1/10
		R155K	4/10
		I170T	5/10
		L175P	1/10
		G176E	1/10
野性型 1b (Con 1)	3 ± 0.5 (1)	Q41R	—
ASV の EC <sub>50</sub> の 10 倍の濃度で 1b 株を耐性誘導 <sup>c)</sup>	592 ± 75、 1100 ± 141 (197, 367)	Q86R	—
		Q41R	6/10
		Q86R	10/10
		D168G/A/H	5/10; 1/10; 1/10
		E173G	1/10
ASV の EC <sub>50</sub> の 30 倍の濃度で 1b 株を耐性誘導 <sup>c)</sup>	509 ± 47、 767 ± 33、 1200 ± 141 (170, 400)	E176G	1/10
		Q41R	7/12
		Q80R	1/12
		Q86R	10/12
		P89L	1/12
		Y105C	1/12
		D168V/G/A/Y	7/12; 3/12; 1/12; 1/12

Fold Change : 耐性株に対する EC<sub>50</sub>/野性株に対する EC<sub>50</sub>

a) 平均値±標準偏差

b) アミノ酸置換が確認されたクローン数/クローン総数

c) 耐性誘導時に複数回感受性を測定。Fold change は範囲。

類薬であるテラプレビルや boceprevir<sup>23)</sup> では、V36 及び A156 のアミノ酸変異が認められていることから、臨床試験において報告されたアミノ酸変異<sup>24)</sup> を導入したレプリコンに対する ASV の抗ウイルス活性が検討された。結果は、表 18 のとおりであった。

表 18 変異を導入したレプリコンに対する ASV 又はテラプレビルの抗ウイルス活性

NS3 変異レプリコン	複製能 (%)	ASV EC <sub>50</sub> (nM)	野性型に対する Fold Change	テラプレビル EC <sub>50</sub> (nM)
野性型 1a (H77) <sup>a)</sup>	100	0.76 ± 0.3	—	181 ± 87
V36A	89	2.3 ± 0.7	3	2689 ± 241
V36L	137	1.8 ± 0.6	2	1248 ± 427
V36M	171	1.5 ± 0.5	2	2989 ± 1813
T54A	39	0.3 ± 0.1	0.4	847 ± 209
T54S	36	0.7 ± 0.2	1	664 ± 150
Q80K	119	2.5 ± 1	3	152 ± 75
R155K	7	16 ± 11	21	860 ± 256
V36M + R155K	5	42 ± 19	55	> 6900
D168G	2	11 ± 4	14	133 ± 76
D168V	33	283 ± 4	373	162 ± 10
Q80K + D168V	46	542 ± 111	713	130 ± 37
I170T	12	3.6 ± 2	5	647 ± 202

<sup>23)</sup> 本邦未承認

<sup>24)</sup> Incivek (telaprevir) Prescribing label. Food and Drug Administration. May 2011.  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/201917lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/201917lbl.pdf) <2014 年 4 月>

NS3 変異レプリコン	複製能 (%)	ASV EC <sub>50</sub> (nM)	野生型に対する Fold Change	テラプレビル EC <sub>50</sub> (nM)
野生型 1b (Con 1)	100	0.86 ± 0.3	1	176 ± 41
V36A	124	1.6 ± 0.6	2	933 ± 281
V36L	77	0.7 ± 0.1	1	395 ± 19
T54A	101	0.4 ± 0.1	0.4	718 ± 31
T54S	15	1.6 ± 0.3	2	> 3353
Q80K	139	5.6 ± 1	6.5	ND
Q80L	98	0.9 ± 0.1	1	167 ± 14
Q80R	12	4.0 ± 1.7	5	121 ± 19
A156S	120	5.9 ± 0.9	7	2515 ± 624
A156T	17	5.4 ± 1	6	> 10000
A156V	3	17 ± 2	20	> 10000
D168A	37	109 ± 19	127	21 ± 4
D168G	29	13 ± 4	16	56 ± 12
D168V	29	241 ± 17	280	42 ± 7
D168Y	2	205 ± 29	238	71 ± 43
V170A	96	1.6 ± 0.4	2	699 ± 237

EC<sub>50</sub> は平均値±標準偏差

#### ⑤ 併用試験 (4.2.1.1.1、4.2.1.1.4～4.2.1.1.6)

HCV genotype 1b レプリコン細胞に ASV と IFN $\alpha$ 、リバビリン、DCV 又は [REDACTED]、並びに ASV、IFN $\alpha$  及び DCV の 3 剤併用、又は ASV、DCV 及び [REDACTED] の 3 剤併用による併用効果が検討された<sup>18)</sup>。その結果、「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 (DCV)、1) *in vitro* 試験、③併用試験」の項と同様に相加又は相乗効果が認められた。

また、genotype 1a の野生型レプリコン及び genotype 1a に R155K 変異を導入したレプリコンに ASV、DCV 及び IFN $\alpha$  が 25 日間併用適用されたところ、いずれに対しても複製阻害作用を示した。一方で、当該レプリコンに ASV 及び DCV が 25 日間併用適用されたところ、複製阻害作用は示さなかった<sup>25)</sup>。

#### (5) 副次的薬理試験 (ASV) (4.2.1.1.2)

HCV の持続感染は、HCV が宿主免疫を回避し IFN $\alpha/\beta$  のウイルス防御に拮抗する能力を反映している。HCV NS3 プロテアーゼは、IRF-3 (IFN 調節因子-3) の活性化及び核内移行を阻害することで、IFN 誘導遺伝子の転写を抑制することが報告されている<sup>26)</sup>。ASV の適用による IFN 誘導遺伝子の転写への影響が検討されたところ、ASV は HCV NS3 プロテアーゼによる IRF-3 活性化の抑制を阻害することで IFN 誘導遺伝子の転写抑制を回復させた。

#### (6) 安全性薬理試験 (ASV) (参考 4.2.1.3.1～4.2.1.3.5、4.2.3.1.1、4.2.3.1.2、4.2.3.2.2～4.2.3.2.6、4.2.3.2.8、4.2.3.2.9)

安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する作用について検討された。結果は表 19 のとおりであった。

<sup>25)</sup> Friberg J et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 57(3): 1312-1322, 2013

<sup>26)</sup> Foy E et al, *Science*, 200: 1145-1148, 2003

表 19 安全性薬理試験の概要

評価対象組織	動物種/ 細胞種	投与方法	投与量又は濃度	性別及び 例数/群	特記すべき所見
受容体、酵素及びイオンチャンネル	ヒト、ラット、モルモット細胞	<i>in vitro</i>	10μM	—	特になし
心血管系	HEK-293 細胞	<i>in vitro</i>	10、30μM	—	hERG カリウムチャンネル：10μM 以上で 8.2～20.6%阻害 (IC <sub>50</sub> ：>30μM)
			10、30μM	—	ナトリウムチャンネル (SCN5A)：10μM 以上で 26.6～65.9%阻害 (1Hz 刺激)、29.8～71.6%阻害 (4Hz 刺激)
			30μM	—	L 型カルシウムチャンネル (Ca <sub>v</sub> 1.2)：30μM で 18.3%阻害
	ウサギ/ ブルキンエ線維	<i>in vitro</i>	3、10、30μM	—	特になし
	摘出ウサギランゲ ンドルフ心臓	<i>in vitro</i>	0、10μM	雌 2～3	特になし
	ビーグル犬 (テレ メトリー試験)	経口	0、100mg/kg	雄 3、雌 3	100 mg/kg：糞の変化 (無形便、液状便、血性便及び粘液便)
	ウサギ (NZW)	静脈内	0、3、10、 30mg/kg	雄 3	用量依存的な血圧増加 (10～24%)
呼吸器系、 中枢神経系	マウス (ICR)	経口	0、200、600、 2000mg/kg	雄 5、雌 5	特になし
	ラット (SD)	経口	0、200、600、 2000mg/kg	雄 5、雌 5	特になし
			0、30、100、 600mg/kg	雄 15、雌 15	特になし
			0、40、80、 200mg/kg	雄 25、雌 25	特になし
			ASV：0、30、 60mg/kg DCV：0、10、 60mg/kg	雄 10、雌 10	特になし
心血管系、 中枢神経 系、呼吸器 系	ビーグル犬	経口	0、20、60、 300mg/kg	雄 3、雌 3	特になし
			0、15、50、 100mg/kg	雄 6、雌 6	特になし
	ラット (SD)	経口	ASV：0、30、 60mg/kg DCV：0、10、 60mg/kg	雄 10、雌 10	特になし
	カニクイザル	経口	ASV：0、72、 129.5mg/kg DCV：0、15、 50mg/kg	雄 4、雌 4	特になし
			ASV：0、45、 80mg/kg DCV：0、15、 50mg/kg	雄 4、雌 4	特になし

動物において ASV 投与に関連した心血管系の作用が認められた暴露量は、ヒト暴露量 (C<sub>max</sub>)<sup>27)</sup> と比較して、イヌで 120 倍、ウサギで 36 倍であった。また、*in vitro* 試験で ASV 10μM (7.5μg/mL) 適用時におけるヒト暴露量との暴露量比は、1500 倍であった。中枢神経系及び呼吸器系に対する検討では、ヒト暴露量 (AUC) と比べて、ラットで 11 倍、イヌで 82 倍及びサルで 18 倍であり、影響は認められなかった。

## < 審査の概略 >

### (1) DCV 及び ASV の抗ウイルス活性について

機構は、DCV 及び ASV の HCV に対する抗ウイルス活性について、以下のように考える。

<sup>27)</sup> 動物を用いた試験での暴露量比は、ASV の臨床推奨用量 (1 回 100mg 1 日 2 回) 投与時における定常状態での ASV のヒト暴露量である C<sub>max</sub> 0.419μg/mL 又は AUC 3.69μg・h/mL を用いて算出され (AI447016 試験)、*in vitro* 試験における暴露量比は、ヒトでの ASV 遊離体の C<sub>max</sub> (0.005μg/mL) を用いて算出された。

DCV 及び ASV は HCV NS5A 複製複合体及び HCV NS3/4A セリンプロテアーゼに対する阻害作用により、HCV に対する抗ウイルス活性を示し、DCV 及び ASV を併用適用した場合においても、相加又は相乗的に抗ウイルス活性を示したことから DCV 及び ASV の抗ウイルス活性に特段の問題はないと考える。ただし、C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者における 2 剤併用投与の有効性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 有効性について」の項で議論することとしたい。

## (2) DCV 及び ASV に対する耐性について

申請者は、DCV の耐性プロファイルについて、以下のように説明している。

genotype 1b における高頻度な耐性置換は、L31 及び Y93 のアミノ酸残基に認められた。1 カ所のアミノ酸置換及び Q54H-Y93H のような 2 カ所のアミノ酸置換では耐性の程度は低かったが、L31V-Y93H のような 2 カ所のアミノ酸置換では、中等度又は高度な耐性が生じた。genotype 1a における主要な耐性置換は、M28、Q30、L31 及び Y93 のアミノ酸残基に認められ、1 カ所のアミノ酸置換でも高度な耐性が生じた。

機構は、本邦で既承認の HCV NS3/4A セリンプロテアーゼ阻害薬に対する耐性ウイルスの ASV に対する交差耐性の有無について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

HCV NS3/4A セリンプロテアーゼ阻害薬に対する主要なアミノ酸置換は、NS3 の 43、80、122、155、156 及び 168 番目のアミノ酸で検出されており、これらの変異を導入したレプリコン細胞株に対する ASV、シメプレビル及びテラプレビルの抗ウイルス活性は、表 20 のとおりである。R155K、A156V 及び D168V に対する ASV の EC<sub>50</sub> 値は、シメプレビルの EC<sub>50</sub> 値と比較して低いものであった。また、臨床試験において報告<sup>24)</sup>されたアミノ酸置換を含むレプリコンに対する抗ウイルス活性も踏まえると（「＜提出された資料の概略＞ (4) 効力を裏付ける試験 (ASV)、1) *in vitro* 試験、④耐性」の項参照）、ASV はテラプレビルに比べ良好な抗ウイルス活性を示すと考える。

表 20 変異レプリコンに対する NS3 プロテアーゼ阻害薬の抗ウイルス活性

NS3 変異レプリコン	EC <sub>50</sub> (nM)		
	ASV	シメプレビル	テラプレビル
genotype 1a 野生型	7.3 ± 3	5.8 ± 1	623 ± 51
genotype 1a-R155K	150 ± 29	335 ± 23	5719 ± 1237
genotype 1a-Q80K	2.5 ± 1.0	— a)	152 ± 75
genotype 1b 野生型	1.2 ± 0.2	0.83 ± 0.1	263 ± 53
genotype 1b-F43S	3.2 ± 0.3	83 <sup>b)</sup>	213 ± 36
genotype 1b-Q80K	5.6 ± 1.2	62 <sup>b)</sup>	ND
genotype 1b-A156V	20 ± 5	372 ± 28	4973 ± 472
genotype 1b-D168V	187 ± 26	2753 ± 362	79 ± 29

平均値 ± 標準偏差

ND：実施されていない

a) 約 10 倍の感受性低下 [シメプレビルの FDA background package (NDA 205123)]、b) Lenz らの報告<sup>28)</sup>からの抜粋

機構は、以下のように考える。

*in vitro* において各薬剤に対する耐性ウイルスが認められ、単独又は複数の変異によって高度耐性となること、ASV については、類薬と同様に、R155K、A156V 及び D168V といった主要な耐性変異に対して感受性の低下を示すことを確認した。これらの変異の出現と DCV 及び ASV の 2 剤併用投与の有

<sup>28)</sup> Lenz O et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 54(5): 1878-1887, 2010

効性との関連については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞(1) 有効性について」の項で議論することとするが、耐性変異は有効性に重要な影響を及ぼすと考え、並びに HCV 感染患者に対する DCV 及び ASV の 2 剤併用投与の情報は限られたものであることから、耐性に関する情報は製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合、医療現場に情報提供することが重要と考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### ＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、DCV 及び ASV の薬物動態試験として、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに対し、DCV の  $^3\text{H}$  標識体、 $^{14}\text{C}$  標識体及び非標識体、ASV の  $^{14}\text{C}$  標識体及び非標識体を絶食又は非絶食下に静脈内投与又は経口投与した際の薬物動態が検討された。DCV の用量及び薬物動態パラメータは、ダクラタスビルとしての量及び薬物動態パラメータで示している。生体試料中の DCV、ASV 及びそれぞれの代謝物濃度の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（以下、「LC/MS/MS」）、生体試料中の放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法、組織中放射能濃度の測定には定量的全身オートラジオグラフィー、代謝物分析には LC、LC/MS、LC/MS/MS 及び核磁気共鳴分光法が用いられた。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示している。

## (1) 吸収 (DCV)

### 1) 単回投与 (4.2.2.2.1)

FVB マウス（雄 3 例/時点）に DCV 3mg/kg、SD ラット（各群雄 3 例）に DCV 2 及び 5mg/kg、ビーグル犬（雄 5 例）に DCV 1 mg/kg、及びカニクイザル（雄 3 例）に DCV 1.13mg/kg を単回静脈内投与したときの総血漿クリアランス（以下、「CL」）は、それぞれ 9.3、9.1～14.8、20.3 及び 12.4mL/min/kg であり、定常状態における分布容積（以下、「 $V_{ss}$ 」）は、ラット、イヌ及びサルでそれぞれ 1.2～3.6、5.4 及び 2.2L/kg であった。血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「AUC」）<sup>29)</sup> は、マウスで  $5.4\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、ラットで 3.7 及び  $5.66\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、イヌで  $1.31\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、サルで  $1.63\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった。

SD ラット（雄 3 例）に DCV 2mg/kg を門脈内投与したときの投与開始から無限大時間までの AUC（以下、「 $\text{AUC}_{inf}$ 」）は  $2.8\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった。

FVB マウス（雄 3 例/時点）に DCV 3mg/kg、SD ラット（雄 3 例）に DCV 5mg/kg、ビーグル犬（雄 5 例）に DCV 3mg/kg、及びカニクイザル（雄 3 例）に DCV 2.83mg/kg を単回経口投与したときの AUC<sup>29)</sup> は、それぞれ 6.6、3.6、5.66、及び  $1.45\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は、それぞれ 123、50.4、144 及び 38% であった。

ビーグル犬（各群雄 3 例）に DCV 3mg/kg をペンタガストリン又はファモチジンと併用経口投与したときの  $\text{AUC}_{inf}$  は 9.1 及び  $5.4\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、BA は 89 及び 48% であった。

### 2) 反復投与 (トキシコキネティクス) (4.2.3.2.2、4.2.3.2.4、4.2.3.2.5、4.2.3.2.8、4.2.3.2.9、4.2.3.7.3.2)

SD ラット、ビーグル犬及びカニクイザルに DCV を反復経口投与したときの血漿中の投与開始から T 時間までの AUC（以下、「 $\text{AUC}_{0-T}$ 」）は表 21 のとおりであり、反復投与による顕著な蓄積性は認められず、雌雄差も認められなかった。

<sup>29)</sup> マウスでは投与開始から 8 時間までの AUC（以下、「 $\text{AUC}_{0-8}$ 」）、ラット、イヌ及びサルでは  $\text{AUC}_{inf}$  が算出された。

表 21 反復経口投与時の AUC<sub>0-T</sub>

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/day)	例数	投与終了時 AUC <sub>0-T</sub> (μg・h/mL)	
				雄	雌
ラット	1 カ月間	10	雌雄各 15	5.39	4.75
		30	雌雄各 15	26.9	23.9
		100	雌雄各 15	109	105
	6 カ月間	12.5	雌雄各 25	7.97	10.3
		25	雌雄各 25	15.6	17.2
		50	雌雄各 25	43.8	74.9
イヌ	1 カ月間	3	雌雄各 5	1.23	2.36
		15	雌雄各 5	28.6	24.0
		100/50 <sup>a)</sup>	雌雄各 5	186	105
サル	1 カ月間	10	雌雄各 2	2.31	1.65
		30	雌雄各 2	14.0	13.6
		100	雌雄各 2	38.3	21.5
		300	雌雄各 2	54.5	88.5
	4 カ月間	15	雌雄各 4	2.55	2.07
		50	雌雄各 4	19.3	25.7
		300	雌雄各 4	48.0	34.4
	9 カ月間	15	雌雄各 6	2.91	3.61
		30	雌雄各 6	11.3	11.8
		150	雌雄各 6	39.6	37.9

a) 投与 1 日から投与 8 日（雌）又は 9 日（雄）まで 100 mg/kg/day が投与され、9～13 日目（雌）又は 10～14 日目（雄）は投与中止とされ、投与 14 日（雌）又は 15 日（雄）から投与 28 日まで 50 mg/kg/day が投与された。

## (2) 分布 (DCV)

### 1) タンパク結合及び血球移行性 (4.2.2.2.1、4.2.2.3.1、4.2.2.4.8)

マウス、ラット、イヌ、ウサギ、サル及びヒトの血清に DCV (7.39μg/mL) を添加したときのタンパク結合率は、それぞれ 98.2、98.3、96.5、99.5、95.1 及び 95.6%であった。0.074、0.739 及び 7.39μg/mL の DCV 濃度におけるヒト血漿タンパク結合率は、97.9、98.0 及び 97.7%であった。また、C 型慢性肝炎患者<sup>30)</sup> の血漿中 DCV (0.001～2.030μg/mL) のタンパク結合率は 98.9～99.3%であった。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液中に DCV (7.39μg/mL) を添加したときの血液/血漿中濃度比は、動物で 0.56～1.08、ヒトで 0.77～0.82 であった。

### 2) 組織分布 (4.2.2.3.4、4.2.2.3.5)

白色 SD ラット（単回：各雌雄 1 例/時点、反復：雄 1 例/時点）に DCV の <sup>14</sup>C 標識体 30mg/kg を単回又は反復経口投与したときの組織中の放射能濃度が検討された。単回投与時では、放射能の組織分布に性差は認められず、ほとんどの組織で投与 2～8 時間後に C<sub>max</sub> に達し、雌雄ともに放射能濃度は胆汁、肝臓、副腎及びハーダー腺で高値を示し（雄：74.2、21.7、19.3 及び 19.1μg eq./g、雌：57.6、22.3、15.8 及び 16.5μg eq./g）、投与後 168 時間までに大部分の組織で放射能は消失した<sup>31)</sup>。反復投与時では、放射能の蓄積はいずれの組織でも認められず、放射能の組織分布及び消失は単回投与時と同程度であり、胆汁、ハーダー腺及び肝臓で高値を示した（104、22.1 及び 13.9μg eq./g）。大部分の組織中の放射能濃度は投与後 8 時間で最高濃度に達し、投与後 2016 時間（84 日）までに眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、胸腺及び甲状腺を除く大部分の組織で放射能は消失した。

有色 Long-Evans ラット（雄 1 例/時点）及び白色 SD ラット（雄 1 例/時点）に DCV の <sup>14</sup>C 標識体

<sup>30)</sup> 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (AI444004 試験)（「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(3) C 型慢性肝炎患者における検討」の項参照）。

<sup>31)</sup> 投与後 168 時間で放射能が認められた組織は、雄では副腎、眼窩外涙腺、ハーダー腺、眼窩内涙腺、腎臓、腎皮質、下垂体、脾臓、胸腺及び甲状腺、雌では腎臓、腎皮質、包皮腺、脾臓、胸腺及び甲状腺であった（1μg eq./g 未満）。

10.5mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織内分布は、有色皮膚及び眼組織<sup>32)</sup> 以外では類似していた。

### 3) 肝臓への移行 (4.2.2.2.1、4.2.2.3.6)

マウス、ラット、イヌ及びサルに DCV を経口又は静脈内投与<sup>33)</sup> したときの血清中又は血漿中 DCV に対する肝臓中 DCV の AUC 比は、マウスで 2.35 (静脈内投与時) 及び 1.9 (経口投与時)、ラットで 5.9 (静脈内投与時) 及び 6.8 (経口投与時)、イヌで 10.6 (経口投与時)、サルでは 17 (経口投与時) であった。

### 4) 胎盤・胎児移行性 (4.2.2.3.5)

SD ラット (妊娠 18 日、雌 1 例/時点) に DCV の <sup>14</sup>C 標識体 30mg/kg を単回経口投与したときの組織分布は妊娠していない雌ラットの組織分布と類似しており、胎盤を含む母動物の組織中へ放射能はおおむね 2 時間で C<sub>max</sub> に達した。なお、投与後 0.5~48 時間において羊膜嚢で放射能が検出されたが (1.23~7.68µg eq./g)、羊水の放射能は定量下限 (0.248µg eq./g) 未満であり、胎児の組織では、投与後 4 時間に肝臓でのみ放射能が検出され (0.473µg eq./g)、血液を含む他の組織中の放射能は、全採取時点で定量下限未満であるか又は検出されなかった。

## (3) 代謝 (DCV)

### 1) *in vivo* 代謝 (4.2.2.4.2、4.2.2.4.3)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに DCV の <sup>14</sup>C 標識体を単回経口投与<sup>34)</sup> したときの *in vivo* 代謝が検討され、DCV の代謝経路は図 1 のとおりと推定された。

血漿中放射能の 74~94%が未変化体であり、いずれの動物種においても血漿中の主要成分は DCV であった。排泄物では、投与量の 17~36%が代謝物として回収され、検出された代謝物<sup>35)</sup> のうち、糞中における主代謝物はマウス及びラットでは BMS-952328 (それぞれ投与量の 7.3 及び 9.4%)、ウサギ及びサルでは BMS-805215 (それぞれ投与量の 3.6 及び 16.8%) であり、胆汁中における主代謝物はラット、イヌ及びサルいずれにおいても BMS-805215 (それぞれ投与量の 10.1、2.9 及び 7.2%) であった。なお、尿中には投与量の 1.2~1.6%の放射能が検出され、代謝物はわずかに認められた。

<sup>32)</sup> 眼組織では、有色 Long-Evans ラットは投与後 840 時間 (35 日) でも放射能が検出されたのに対し、白色 SD ラットでは投与後 24 時間までに定量下限 (0.069µg eq./g) 未満であった。

<sup>33)</sup> DCV は、FVB マウス (雄 3 例/時点) に 3mg/kg 経口投与又は静脈内投与、SD ラット (雄 2 例/時点) に 5mg/kg 経口投与又は 2mg/kg 静脈内投与、ビーグル犬 (雄 1 例/時点) に 3mg/kg 経口投与、及びアカゲザル (雄 4 例) に 2.8mg/kg 経口投与された。

<sup>34)</sup> DCV の <sup>14</sup>C 標識体は、rasH2 マウス (雄 9 例/時点) に 50mg/kg、SD ラット (雄 3 例/時点) に 30mg/kg、胆管カニューレ挿入 SD ラット (雄 3 例) に 30mg/kg、NZW ウサギ (雌 3 例) に 40mg/kg、胆管カニューレ挿入ビーグル犬 (雄 3 例) に 50mg/kg、カニクイザル (雄 3 例) に 30mg/kg 及び胆管カニューレ挿入カニクイザル (雄 3 例) に 100mg/kg、1mg/kg がそれぞれ単回経口投与された。

<sup>35)</sup> BMS-821647、BMS-805215、M3、BMS-795853、M5、M6、BMS-798965、M8、M9、BMS-798820、M11、M12、M13、M14、M15、M16、M17、BMS-952328、M21、M22、M23、M24、M26、M27、M28、M29

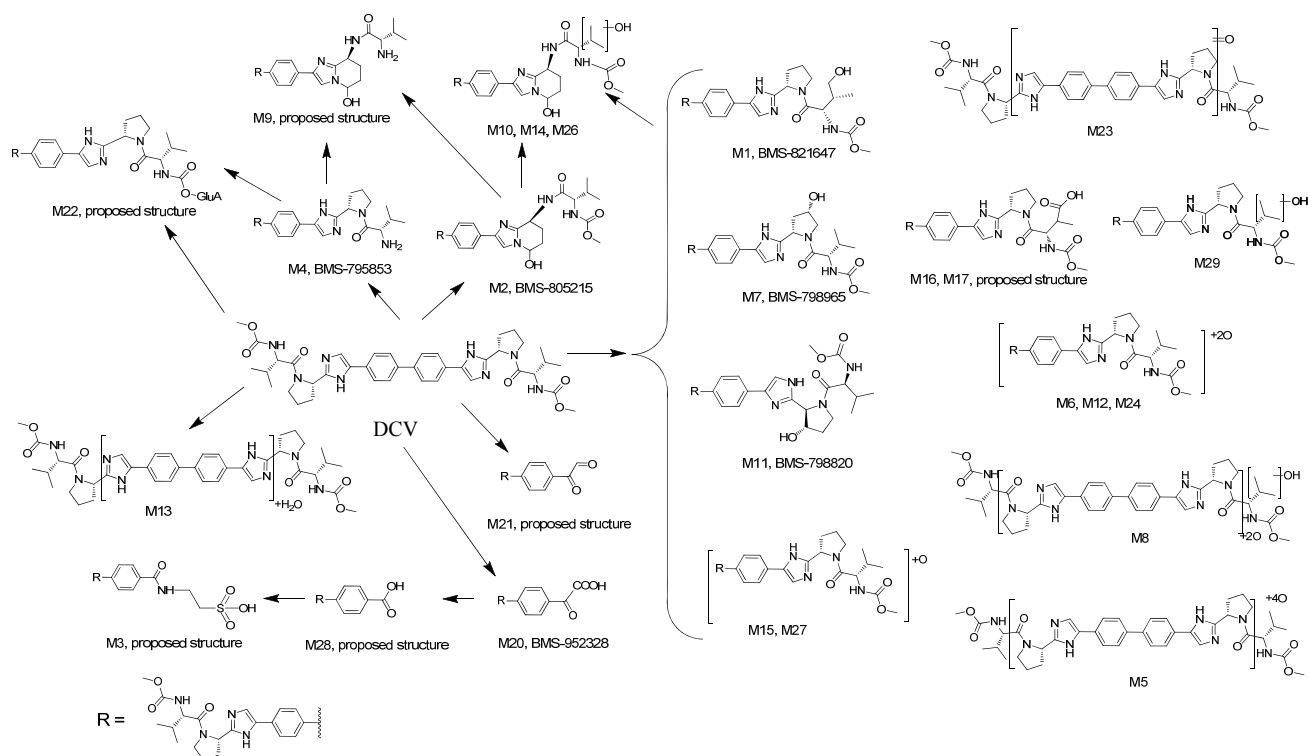


図1 DCVの推定代謝経路

## 2) *in vitro* 代謝 (4.2.2.2.1、4.2.2.4.1、4.2.2.4.4)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム（NADPH 及びグルタチオン存在下）、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝 S9 画分（NADPH 存在下）及びマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞に DCV の  $^{14}\text{C}$  標識体  $10\mu\text{M}$  を添加したとき、11 種類の代謝物<sup>36)</sup> が検出され、主な代謝物は、BMS-805215、BMS-795853、BMS-821647、BMS-798820 及び M27 であり、ヒトに特有の代謝物は検出されなかった。

特異的阻害剤存在下又は非存在下のヒト肝ミクロソームを用いた代謝阻害試験及び NADPH 存在下のヒトチトクロム P450（以下、「CYP」）発現系酵素を用いた代謝試験により、DCV の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、BMS-805215 への代謝は主に CYP3A4 を介し、わずかながら CYP3A5 も寄与すること、及び BMS-821647 への代謝は主に CYP2C8 が寄与することが示唆された。

## (4) 排泄 (DCV)

### 1) 尿糞中排泄及び胆汁中排泄 (4.2.2.2.1、4.2.2.4.2、4.2.2.5.1～6)

rasH2 マウス（雄 9 例）、SD ラット（雄 3 例）、NZW ウサギ（雌 3 例）及びカニクイザル（雄 3 例）に DCV の  $^{14}\text{C}$  標識体（マウス： $50\text{mg/kg}$ 、ラット及びサル： $30\text{mg/kg}$ 、ウサギ： $40\text{mg/kg}$ ）を単回経口投与したときの投与後 168 時間までの尿中及び糞中排泄率は、マウスで 1.40 及び 87.4%、ラットで 1.55 及び 91.1%、ウサギで 0.73 及び 91.6%、サルで 1.35 及び 69.4%であった。胆管カニニューレが挿入された SD ラット、ビーグル犬及びサル（各雄 3 例）に DCV の  $^{14}\text{C}$  標識体（ラット： $30\text{mg/kg}$ 、イヌ： $50\text{mg/kg}$ 、サル： $100\text{mg/kg}$ ）を単回経口投与したときの胆汁中排泄率<sup>37)</sup> は、それぞれ 38.5、24.5 及び 14.7%であった。

<sup>36)</sup> BMS-821647、BMS-805215、BMS-795853、M6、M9、BMS-798820、M12、M13、BMS-952328、M27、M28

<sup>37)</sup> ラット：投与後 48 時間までの胆汁中排泄率、イヌ及びサル：投与後 72 時間までの胆汁中排泄率

## 2) 乳汁中排泄 (4.2.2.3.5)

SD ラット (分娩後 4 日、雌 3 例/時点) に DCV の  $^{14}\text{C}$  標識体 30mg/kg を単回経口投与したときの血漿中放射能に対する乳汁中放射能の  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{\text{inf}}^{38)}$  の比は、それぞれ 1.27 及び 1.55 であった。

## (5) 薬物動態学的薬物相互作用 (DCV)

### 1) 酵素阻害及び誘導 (4.2.2.2.1、4.2.2.4.7、4.2.2.7.2)

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) 及びウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (以下、「UGT」) 1A1 活性に対する DCV (0.002~40 $\mu\text{M}$ ) の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討され、CYP3A4 の  $\text{IC}_{50}$  は 31.8 及び 11.0 $\mu\text{M}^{39)}$ 、UGT1A1 の  $\text{IC}_{50}$  は 12.7 $\mu\text{M}$  であったが、その他の CYP 分子種に対する  $\text{IC}_{50}$  は 40 $\mu\text{M}$  を上回った。なお、CYP3A4 に関して、30 分間のインキュベーションで  $\text{IC}_{50}$  が 31.8 $\mu\text{M}$  から 13.5 $\mu\text{M}$ 、及び 11.0 $\mu\text{M}$  から 8.9 $\mu\text{M}$  に低下したことから、DCV は CYP3A を時間依存的に阻害することが示唆された。

また、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) に対する DCV の誘導作用がヒト肝細胞を用いて検討され、CYP1A2 に対する誘導作用を示さず、CYP3A4 及び 2B6 の mRNA レベル及び酵素活性を用量依存的に増加した。

### 2) 薬物トランスポーターの基質性 (4.2.2.2.1、4.2.2.7.1~4.2.2.7.3)

Caco-2 細胞単層膜において、DCV (0.3 $\mu\text{M}$ ) の頂側膜側から側底膜側方向の透過係数に対する側底膜側から頂側膜側方向の透過係数の比 (以下、「efflux 比」) は 24 を上回り、ケトコナゾール及びシクロスポリン [ともに、P-糖タンパク (以下、「P-gp」) の阻害剤] 存在下でそれぞれ 1.6 及び 0.8 に低下し、野生型マウス及び P-gp ノックアウト (*mdr1a/1b*) マウス (各群雄 3 例/時点) に DCV 3mg/kg を経口投与したときの P-gp ノックアウトマウスの  $\text{AUC}_{0-8}$  は、野生型マウスの 1.7 倍であった。また、野生型 MDCK 細胞及びヒト乳癌耐性タンパク (以下、「BCRP」) 発現 MDCK 細胞において、DCV の  $^3\text{H}$  標識体 (1 $\mu\text{M}$ ) の efflux 比はそれぞれ 12.4 及び 10.8 であった。さらに、ヒト多剤耐性タンパク (以下、「MRP2」) 発現 Sf9 細胞から調製した膜小胞において、DCV の  $^3\text{H}$  標識体 (5 $\mu\text{M}$ ) の取り込みは、アデノシン三リン酸 (AMP、エネルギー輸送なし) 及びアデノシン三リン酸 (ATP、エネルギー輸送あり) の存在下で同程度であり、MRP2 の阻害剤である MK-571 (P-gp 及び MRP2 阻害剤) による影響を受けなかった。以上より、DCV は、P-gp の基質であり、BCRP 及び MRP2 の基質ではないことが示唆された。

ラット肝細胞への DCV の取り込みは速やかで、飽和性があることが示唆され ( $K_m > 50\mu\text{M}$ )、ラット有機アニオン輸送ポリペプチド (以下、「rOatp」) 1、rOatp2 又は rOatp4 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を用いた検討により、DCV の  $^3\text{H}$  標識体 (1 $\mu\text{M}$ ) の取り込みは、受動拡散に加え、部分的に rOatp1 及び rOatp2 を介して行われることが示唆された。

ヒト肝細胞への DCV の  $^3\text{H}$  標識体 (0.01~25 $\mu\text{M}$ ) の取り込みは速やかで、ロテノン及び BSP (ともに ATP の枯渇薬)、プロモスルホフタレイン (トランスポーター阻害剤) により阻害されず、エネルギー又はトランスポーターに依存していないことが示唆された。さらに、BSP の存在下又は非存在下での OATP1B1、OATP2B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK-293 細胞への DCV の  $^3\text{H}$  標識体 (10nM)

<sup>38)</sup> 最終消失相が見られず  $T_{1/2}$  及び  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  が算出できなかったため、 $\text{AUC}_{0-72}$  を基に、 $\text{AUC}_{\text{inf}}$  が算出された。

<sup>39)</sup> CYP3A4 の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

の取り込み、並びに OATP1B3 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞への DCV の  $^3\text{H}$  標識体 ( $1\mu\text{M}$ ) の取り込みが検討された結果、DCV は OATP1B1、OATP2B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

### 3) 薬物トランスポーター阻害作用 (4.2.2.2.1、4.2.2.7.4～4.2.2.7.9)

P-gp、BCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、タウロコール酸ナトリウム共輸送体（以下、「NTCP」）、有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）1、OCT2 及び胆汁酸トランスポーター（以下、「BSEP」）に対する DCV の阻害作用が検討され、結果は表 22 のとおりであった。外国人 C 型慢性肝炎患者に DCV カプセル 60mg を 1 日 1 回（以下、「QD」）14 日間投与されたときの  $C_{\max}$  は  $2.34\mu\text{M}$  ( $1.73\mu\text{g/mL}$ )<sup>40)</sup>、であったことから<sup>41)</sup>、<sup>42)</sup>、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP の基質との相互作用が起これる可能性が考えられ、その他のトランスポーターとの相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

表 22 DCV の *in vitro* トランスポーター阻害作用

細胞	トランスポーター	基質	IC <sub>50</sub> 値 ( $\mu\text{M}$ )
Caco-2		ジゴキシシン	4.4
MDCK	P-gp	ジゴキシシン	>7
	BCRP	ゲニステイン	$10.9 \pm 8.6$
HEK-293	OATP1B1	BMS-791553	2.3
	OATP1B3	コレシストキニン-8	$5.7 \pm 1.3$
	OATP2B1	硫酸エストロン	$41.8 \pm 4.0$
	OAT1	パラアミノ馬尿酸	>8
	OAT3	硫酸エストロン	>8
	OCT1	メトホルミン	1.4
	OCT2	メトホルミン	7.3
膜小胞	MRP2	エストラジオール-17 $\beta$ -D-グルクロン酸	$32.0 \pm 7.7$
	BSEP	タウロコール酸	6.39
CHO	NTCP	タウロコール酸	-

平均値又は平均値±標準偏差

## (6) 吸収 (ASV)

### 1) 単回投与 (4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、参考 4.2.3.1.3)

FVB マウス（雄 3 例/時点）に ASV 2mg/kg、SD ラット（各群雄 3 例）に ASV 1、3 及び 5mg/kg、ビーグル犬（雄 2 及び 3 例）に ASV 1 及び 2mg/kg、及びカニクイザル（雄 3 例）に ASV 1mg/kg を単回静脈内投与したときの総血清又は総血漿 CL は、それぞれ 57.3、38.4～38.9、15.4～18.7 及び 18.3mL/min/kg であり、 $V_{ss}$  は、それぞれ 12.6、7.4～7.9、0.2～0.6 及び 0.5L/kg であった。血清又は血漿中の  $AUC_{inf}$  は、マウスで  $0.58\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、ラットでそれぞれ 0.53、1.62 及び  $2.27\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、イヌでそれぞれ 0.90 及び  $2.62\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、サルで  $0.95\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった。

SD ラット（雄 2 例）に ASV 5mg/kg を門脈内投与したときの  $AUC_{inf}$  は  $2.44\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった。

FVB マウス、SD ラット、ビーグル犬及びカニクイザル（いずれも雄）に ASV 又は ASV カリウム塩の溶液、懸濁液又はカプセルを単回経口投与したときの血清又は血漿中の薬物動態パラメータは、表 23 のとおりであり、ラット及びイヌにおいて、より高い用量で BA が高くなる傾向が認められた。

<sup>40)</sup> 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第 II 相試験 (A1444004 試験)（「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (3) C 型慢性肝炎患者における検討」の項参照）。

<sup>41)</sup> FDA Guidance for industry: Drug interaction studies- Study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft Guidance, 2012

<sup>42)</sup> Giacomini et al, *Nat Rev Drug Discovery*, 9: 215-236, 2010

表 23 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与製剤	投与量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	絶対的 BA (%)
マウス	ASV 溶液	5	3 (各時点)	0.096 ± 0.059	0.405	NA	28
ラット	ASV 溶液	5	3	0.032 ± 0.020	0.227 ± 0.173	4.5 <sup>a)</sup>	10
		10	3	0.031 ± 0.009	0.317 ± 0.203	6.1 <sup>a)</sup>	7
		15	3	0.137 ± 0.063	0.945 ± 0.220	8.3 ± 2.2	14
	ASV 懸濁液	10	3	0.122 ± 0.112	0.300 ± 0.053	2.8 <sup>a)</sup>	7
		30	3	1.44 ± 0.820	4.03 ± 2.63	3.7 ± 1.4	30
		90	3	4.59 ± 2.59	16.8 ± 4.90	2.5 ± 0.1	41
イヌ	ASV 溶液	3	2	0.45	1.65	2	42
		6	3	5.60 ± 2.60	16.4 ± 4.83	2.4 ± 0.2	>100
	ASV カリウム塩 カプセル	4	4	0.35 ± 0.16	0.80 ± 0.37	0.7 ± 0.1	15
		10	3	4.32 ± 2.26	12.2 ± 7.19	2.8 ± 0.8	93
サル	ASV 溶液	3	3	0.14 ± 0.13	0.31 ± 0.21	1.1 ± 0.3	10

平均値又は平均値 ± 標準偏差

C<sub>max</sub> : 最高濃度、t<sub>1/2</sub> : 消失半減期、NA : 算出されず

a) 2 例

ビーグル犬（各群雄 4 例/時点）に ASV 溶液、ASV 錠剤及び ASV カリウム塩カプセルを経口投与したときの食餌の影響が検討された。溶液及びカプセル投与時には食餌の影響を受けず、錠剤投与時の非絶食下では、絶食下と比較して血漿中 C<sub>max</sub> 及び AUC の上昇が認められた（2.1 倍及び 3.6 倍）。

## 2) 反復投与（トキシコキネティクス）（4.2.3.2.2、4.2.3.2.4～4.2.3.2.6、参考 4.2.3.2.7）

SD ラット、ビーグル犬及びカンクイザルに ASV を反復経口投与したときの血漿中の AUC<sub>0-T</sub> は表 24 のとおりであり、反復投与による顕著な蓄積は認められなかった。また、ラット及びイヌでは、雄よりも雌で高い傾向が認められた。

表 24 反復経口投与時の AUC<sub>0-T</sub>

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/day)	例数	投与終了時 AUC <sub>0-T</sub> (μg·h/mL)	
				雄	雌
ラット	1 カ月間	30	雌雄各 15	1.88	1.34
		100	雌雄各 15	83.2	98.2
		600	雌雄各 15	227	371
	6 カ月間	40	雌雄各 25	3.99	11.6
		80	雌雄各 25	39.3	144
		200	雌雄各 25	321	684
イヌ	1 カ月間	20	雌雄各 3	4.58	16.3
		60	雌雄各 3	102	98.5
		300	雌雄各 3	1410	1360
	9 カ月間	15	雌雄各 6	5.46	15.6
		50	雌雄各 6	47.2	80.9
		100	雌雄各 6	223	380
サル	1 週間	30	雌雄各 2	0.483	0.24
		150	雌雄各 2	5.44	6.16
		300	雌雄各 2	982	411

## (7) 分布（ASV）

### 1) タンパク結合及び血球移行性（4.2.2.2.1、4.2.2.3.1、4.2.2.3.2、5.3.3.2.2）

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血清に ASV（7.48μg/mL）を添加したときのタンパク結合率は、それぞれ 99.2、98.8、98.5、97.2 及び 98.8%であった。0.075、0.75 及び 7.48μg/mL の ASV 濃度におけるヒト血漿タンパク結合率は 99.8、99.7 及び 99.8%であった。また、C 型慢性肝炎患者<sup>43)</sup>

<sup>43)</sup> 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第 II 相試験（AI447004 試験）（「4. 臨床に関する資料、（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（3）C 型慢性肝炎患者における検討」の項参照）。

の血漿中 ASV (0.050~1.588 $\mu$ g/mL) のタンパク結合率は 99.8%であった。

ラット、イヌ、サル及びヒトの血液中に ASV (0.75 $\mu$ g/mL) を添加したときの血液/血漿中濃度比は、動物で 0.34~0.82、ヒトで 0.55 であった。

## 2) 組織分布 (4.2.2.3.3、4.2.2.3.4)

白色 SD ラット (単回：各雌雄 1 例/時点、反復：雄 1 例/時点) に ASV の  $^{14}$ C 標識体 80mg/kg を単回又は反復経口投与したときの組織中の放射能濃度が検討された。放射能の組織分布に性差は認められず、ほとんどの組織で投与後 4~8 時間に  $C_{\max}$  に達し、検討されたすべての組織で投与後 168 時間までに消失した。単回投与時では雌雄ともに肝臓に最も高濃度で分布しており、その他、雄では盲腸、腎皮質、腎髄質、腎臓及び副腎、雌では小腸、褐色脂肪、腎皮質及び盲腸で高く、血漿中放射能濃度の  $C_{\max}$  (雄：23.9 $\mu$ g eq./g、雌：20.2 $\mu$ g eq./g) よりも高値であった組織は、雄で肝臓 (184 $\mu$ g eq./g)、雌で肝臓及び小腸 (206 及び 29.0 $\mu$ g eq./g) であった。反復投与時では血漿中放射能濃度の  $C_{\max}$  (5.25 $\mu$ g eq./g) よりも高値であった組織は、肝臓 (114 $\mu$ g eq./g)、盲腸 (22.0 $\mu$ g eq./g)、小腸 (13.0 $\mu$ g eq./g)、大腸 (11.2 $\mu$ g eq./g)、胃粘膜 (8.36 $\mu$ g eq./g)、腎皮質 (6.90 $\mu$ g eq./g) 及び腎臓 (5.91 $\mu$ g eq./g) であった。中枢神経系組織においては、放射能が検出されなかった。

また、有色 Long Evans ラット及び白色 SD ラット (各雄 1 例/時点) に ASV の  $^{14}$ C 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの組織分布に顕著な差異は認められなかった。

## 3) 肝臓への移行 (4.2.2.2.1)

ラット、イヌ及びサルに ASV を経口又は静脈内投与<sup>44)</sup> したときの血清中又は血漿中 ASV に対する肝臓中 ASV の AUC 比は、ラットで 772、257 (静脈内投与時) 及び 1240 及び 360 (経口投与時)、イヌで 40 (経口投与時)、サルで 216 (経口投与時) であった。

## 4) 胎盤・胎児移行性 (4.2.2.3.4)

SD ラット (妊娠 18 日目、雌 1 例/時点) に ASV の  $^{14}$ C 標識体 80mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1~72 時間において羊膜嚢で放射能が検出されたが (0.851~24.9 $\mu$ g eq./g)、羊水の放射能は定量下限 (0.766 $\mu$ g eq./g) 未満であった。胎児の組織では、投与後 4~12 時間の肝臓 (1.46~1.58 $\mu$ g eq./g) 並びに投与後 24 及び 48 時間の消化管 (1.99 及び 0.951 $\mu$ g eq./g) に放射能が検出された。胎児の組織中放射能濃度は、投与 12 時間後の肝臓中濃度 (1.46 $\mu$ g eq./g) を除き、母動物血液中濃度 (0.822~13.8 $\mu$ g eq./g) よりも低かった。

## (8) 代謝 (ASV)

### 1) *in vivo* 代謝 (4.2.2.4.3~4.2.2.4.5)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに ASV の  $^{14}$ C 標識体を単回経口投与<sup>45)</sup> したときの *in vivo* 代謝が検討され、ASV の代謝経路は図 2 のとおりと推定された。

<sup>44)</sup> ASV は、SD ラット (雄 2 例/時点) に 1 及び 5mg/kg 経口投与又は 5 及び 15mg/kg 静脈内投与、ビーグル犬 (雄 6 例) に 6mg/kg 経口投与、及びアカゲザル (雄 3 例) に 10mg/kg 経口投与された。

<sup>45)</sup> ASV の  $^{14}$ C 標識体は、rasH2 マウス (雄 5~9 例/時点) に 100mg/kg、SD ラット (雄 3 例/時点) に 80mg/kg、胆管カニューレ挿入 SD ラット (雄 3 例) に 80mg/kg、NZW ウサギ (雌 3 例) に 100mg/kg、ビーグル犬 (雄 3 例) に 50mg/kg 及び胆管カニューレ挿入カニクイザル (雄 3 例) に 100mg/kg がそれぞれ単回経口投与された。

いずれの動物種においても血漿中の主要成分は ASV であり、いずれの代謝物<sup>46)</sup> も血漿中放射能の 6%未満であった。排泄物では、投与量の 35~76%が代謝物として回収され、検出された代謝物<sup>47)</sup> のうち、糞中における主代謝物は、マウス及びラットで BMS-558364 (それぞれ投与量の 8.3 及び 7.0%)、ウサギで M7 (投与量の 3.1%)、イヌで BMS-558364 及び M3 (いずれも投与量の 2.3%) であり、胆汁中における主代謝物はラットで M7 (投与量の 0.8%)、サルで BMS-558364 (投与量の 2.3%) であった。なお、尿中<sup>48)</sup> には投与量の 1.42%の放射能が検出され、主要成分は ASV (投与量の 0.5%) で、代謝物はわずかに認められた。

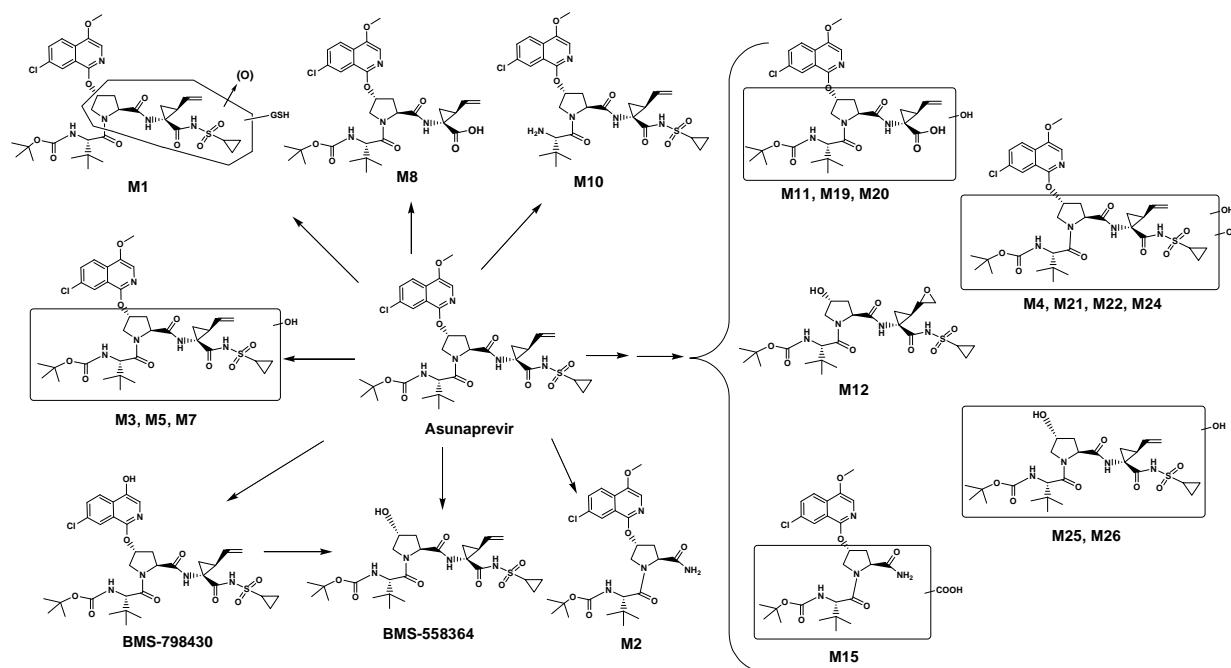


図 2 ASV の推定代謝経路

## 2) *in vitro* 代謝 (4.2.2.2.1、4.2.2.4.1、4.2.2.4.2)

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム (NADPH 及びグルタチオン存在下)、ラット肝 S9 画分 (NADPH 存在下) 及びマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞に ASV の <sup>14</sup>C 標識体 10μM を添加したとき、13 種類の代謝物<sup>49)</sup> が検出され、主な代謝物は BMS-798430、M7 及び BMS-558364 であり、ヒトに特有の代謝物は検出されなかった。

特異的阻害剤存在下又は非存在下のヒト肝ミクロソームを用いた代謝阻害試験及び NADPH 存在下のヒト CYP 発現系酵素を用いた代謝試験により、ASV の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、ASV は主に CYP3A4 及び CYP3A5 により代謝され、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 も代謝に関与することが示唆された。

## (9) 排泄 (ASV)

### 1) 尿糞中排泄及び胆汁中排泄 (4.2.2.2.1、4.2.2.4.3、4.2.2.4.4、4.2.2.5.1~6)

rasH2 マウス、SD ラット、NZW ウサギ及びビーグル犬 (雄各 3 例) に ASV の <sup>14</sup>C 標識体 (マウス

<sup>46)</sup> M3、M4、M5、M7、M8、BMS-558364、M12、M15、M19、M20、M21、M22、M24 及び M25

<sup>47)</sup> M1、M3、M4、M5、M7、M8、BMS-558364、M11、M12、M15、M19、M20、M21、M22、M24、M25 及び M26

<sup>48)</sup> 尿中代謝物については、マウスのみ検討された。

<sup>49)</sup> M1、M2、M3、M4、M5、BMS-798430、M7、M8、BMS-558364、M10、M11、M12 及び M15

及びウサギ：100mg/kg、ラット：80mg/kg、イヌ：50mg/kg）を単回経口投与したときの投与後 168 時間までの尿中及び糞中排泄率は、マウスで 1.42 及び 87.9%、ラットで 0.29 及び 86.9%、ウサギで 0.92 及び 84.5%、イヌで 0.42 及び 77.1%であった。胆管カニューレが挿入された SD ラット（雄 3 例）及びカニクイザル（雄 1 及び 3 例）に ASV の  $^{14}\text{C}$  標識体（ラット：80mg/kg、サル：6 及び 100mg/kg）を単回経口投与したときの胆汁中排泄率<sup>50)</sup> は、ラットで 25.5%、サルで 32.9 及び 26.3%であった。

## 2) 乳汁中排泄 (4.2.2.3.4)

SD ラット（分娩後 9～10 日、雌 3 例/時点）に ASV の  $^{14}\text{C}$  標識体 80mg/kg を単回経口投与したときの血漿中放射能に対する乳汁中放射能の  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の比は、それぞれ 0.174 及び 0.454 であった。

## (10) 薬物動態学的薬物相互作用 (ASV)

### 1) 酵素阻害及び誘導 (4.2.2.2.1、4.2.2.7.4～4.2.2.7.6、4.2.2.7.8、4.2.2.7.9、4.2.2.7.16、4.2.2.7.17)

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) 及び UGT1A1 活性に対する ASV (0.002～40.0 $\mu\text{M}$ ) の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。CYP2B6、2C8、3A 及び UGT1A1 に対する  $\text{IC}_{50}$  値は、それぞれ 31.8、30.9、27.3<sup>51)</sup> 及び 14.9 $\mu\text{M}$  であったが、モデル解析<sup>52)</sup> の結果、ASV は CYP2B6 及び 2C8 の阻害剤ではないことが示唆された。その他の CYP 分子種に対する  $\text{IC}_{50}$  値は 40 $\mu\text{M}$  を上回った。CYP2D6 及び 3A に関して、30 分間のインキュベーションで、CYP2D6 に対する  $\text{IC}_{50}$  値が 40 $\mu\text{M}$  超から 5.7 $\mu\text{M}$  に、CYP3A に対する  $\text{IC}_{50}$  値が 27.3 $\mu\text{M}$  から 5.4 $\mu\text{M}$  に低下し、ASV は CYP2D6 及び CYP3A を時間依存的に阻害することが示唆された。最大不活性化速度定数 ( $k_{\text{inact}}$ ) 及び阻害定数 ( $K_i$ ：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度) は、CYP2D6 で 0.0182 $\text{min}^{-1}$  及び 6.62 $\mu\text{M}$ 、CYP3A で 0.0318 $\text{min}^{-1}$  及び 40.4 $\mu\text{M}$  であった。

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) に対する ASV の誘導作用がヒト肝細胞を用いて検討され、CYP1A2 及び 2B6 に対する誘導作用を示さず、CYP3A4 の mRNA レベル及び酵素活性を最大 41%及び 16%増加させたことから、ASV は CYP3A4 の弱い誘導剤であることが示された。

### 2) 薬物トランスポーターの基質性 (4.2.2.2.1、4.2.2.7.1～4.2.2.7.3)

Caco-2 細胞単層膜において、ASV (5 $\mu\text{M}$ ) の efflux 比は 31 であったが、GF120918 (P-gp 及び BCRP 阻害剤)、MK-571 (P-gp 及び MRP2 阻害剤) 及び FTC (BCRP 阻害剤) 存在下では、それぞれ 1.9、1.4 及び 20 に低下した。野生型マウス及び P-gp ノックアウト (*mdr 1a/1b*) マウス（雄各 3 例/時点）に、ASV 5mg/kg を経口投与したときの P-gp ノックアウトマウスの  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  は、野生型マウスの 5.9 倍であった。また、野生型 MDCK 細胞及びヒト BCRP 発現 MDCK 細胞において、ASV の  $^3\text{H}$  標識体 (1 $\mu\text{M}$ ) の efflux 比はそれぞれ 12.1 及び 5.0 であった。以上より、ASV は P-gp と MRP2 の基質であり、BCRP の基質ではないことが示唆された。

ラット肝細胞における ASV の取り込みは速やかで、0.5～100 $\mu\text{M}$  の濃度範囲で直線的に増加した。

<sup>50)</sup> ラット：投与後 48 時間までの胆汁中排泄率、サル：投与後 72 時間までの胆汁中排泄率

<sup>51)</sup> ミダゾラムを基質としたときの  $\text{IC}_{50}$  値。テストステロンを基質としたときの  $\text{IC}_{50}$  値は 45 $\mu\text{M}$  を上回った。

<sup>52)</sup> FDA のガイダンス（案）のベーシックモデル及びメカニスティックスタティスティックモデル。FDA Guidance for industry: Drug interaction studies- Study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft Guidance, 2012

rOatp1 又は rOatp4 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を用いて ASV (1 $\mu$ M) の取り込みが検討された結果、Oatp1 及び Oatp4 を発現させた細胞において、ASV の取り込み量が増加した。以上より、ASV のラット肝細胞への取り込みの一部は Oatp1 及び Oatp4 を介して行われ、また、受動拡散のようなトランスポーターを介さない取り込み過程の関与も示唆された。

ヒト肝細胞においては、ASV の  $^3\text{H}$  標識体の取り込みは速やかで、飽和性が認められた ( $K_m = 0.69\mu\text{M}$ )。OATP1B1、OATP2B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK-293 細胞への ASV の  $^3\text{H}$  標識体 (10nM) の取り込み及び OATP1B3 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞への ASV の  $^{14}\text{C}$  標識体 (1 $\mu$ M) の取り込みが検討された結果、OATP1B1 又は OATP2B1 を発現させた細胞において、ASV の取り込み増加が認められ、また、リファンピシン (OATP 阻害剤) 存在下では、非存在下と比較して、OATP1B1 又は OATP2B1 を発現させた細胞において、ASV の取り込み減少が認められたことから、ASV は OATP1B1 及び OATP2B1 の基質であり、OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

### 3) 薬物トランスポーター阻害作用 (4.2.2.2.1、4.2.2.7.10~4.2.2.7.15、4.2.2.7.18)

P-gp、BCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、NTCP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 及び BSEP に対する ASV の阻害作用が検討され、結果は表 25 のとおりであった。日本人 C 型慢性肝炎患者に ASV 軟カプセル 100mg を 1 日 2 回 (以下、「 $\text{BID}$ 」) 14 日間投与されたときの  $C_{\max}$  は  $0.87\mu\text{M}$  ( $0.65\mu\text{g/mL}$ ) であることから<sup>53)</sup>、OATP1B1 及び OATP2B1 の基質との相互作用が起り得る可能性が考えられ、その他のトランスポーターとの相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

表 25 ASV の *in vitro* トランスポーター阻害作用

細胞	トランスポーター	基質	IC <sub>50</sub> 値 ( $\mu\text{M}$ )
Caco-2		ジゴキシン	11
MDCK	P-gp	ジゴキシン	$50.6 \pm 17$
	BCRP	ゲニステイン	>50
HEK-293	OATP1B1	BMS-791553	0.3
	OATP1B3	コレシストキニン-8	$3.0 \pm 0.7$
	OATP2B1	硫酸エストロン	$1.2 \pm 0.3$
	OAT1	パラアミノ馬尿酸	11.8
	OAT3	硫酸エストロン	69.6
	OCT1	メトホルミン	77.6
	OCT2	メトホルミン	>80
膜小胞	MRP2	エストラジオール-17 $\beta$ -D-グルクロン酸	$94.8 \pm 23.6$
	BSEP	タウロコール酸	8.81
CHO	NTCP	タウロコール酸	3.56

平均値又は平均値  $\pm$  標準偏差

#### < 審査の概略 >

機構は、提出された DCV 及び ASV の非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないものと判断した。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

#### < 提出された資料の概略 >

本申請に際し、DCV の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験 (光毒性試験、毒性発現の機序に関する試験及び不

<sup>53)</sup> 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (A1447026 試験) (「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、< 提出された資料の概略 > (3) C 型慢性肝炎患者における検討」の項参照)。

純物の毒性試験)の成績が提出された。ASVの毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験(光毒性試験及び添加物の安全性評価)の成績が提出された。また、DCV及びASVの併用経口投与による毒性試験として反復投与毒性試験が提出された。なお、DCVの用量は、ダクラタスビルとしての量で示している。

また、特に記載のない限り、媒体として、DCVでは75%0.1Mリン酸緩衝液(pH3.0)、5%ポリビニルピロリドン(PVP-K-30)、5%*d*- $\alpha$ -トコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸エステル(以下、「TPGS」)及び15%ポリエチレングリコール400(以下、「PEG-400」)、ASVでは60%PEG-400及び40%TPGSが用いられた。

#### (1) 単回投与毒性試験(DCV) (4.2.3.1.1、4.2.3.1.2、参考4.2.3.1.3、参考4.2.3.1.4)

単回投与毒性試験として、CD-1マウス[各群雌雄5例:DCV0(媒体)、100、300及び1000mg/kg]、SDラット[各群雌雄5例:DCV0(媒体)、100、300及び1000mg/kg]、イヌ<sup>54)</sup>[各群雌雄2例:DCV0(媒体)、15、50及び150mg/kg]及びカニクイザル<sup>54)</sup>[各群雌雄1例:DCV0(媒体)、15、50及び150mg/kg]における経口投与試験が実施された。いずれの動物種においても死亡は認められなかった。ラットでは100mg/kg以上の群で摂餌量減少、300mg/kg以上の群で体重減少、1000mg/kg群では被毛の汚れがいずれも一過性に認められた。イヌでは50mg/kg以上の群で嘔吐及び摂餌量の減少が認められた。

以上より、概略の致死量はマウス及びラットで1000mg/kg超、イヌ及びサルで150mg/kg超と判断されている。

#### (2) 反復投与毒性試験(DCV)

DCVの反復投与毒性試験については、ラット(1カ月間及び6カ月間)、イヌ(1カ月間)及びサル(1カ月間、4カ月間及び9カ月間)における経口投与試験成績が提出された。イヌの経口投与時のBAはサルより高く(イヌ:100%超、サル:38%)、血漿中薬物濃度もサルと比較して高かったが、ヒトでは検出されていない代謝物(BMS-795853)がサルよりも高濃度で検出<sup>55)</sup>されたことから、毒性評価には代謝プロファイルがヒトに比較的類似したサルが選択された。DCVの主な毒性標的器官は、肝臓(ラット、イヌ及びサル)、副腎(ラット及びサル)、骨髄(イヌ及びサル)、前立腺及び精巣(ラット及びイヌ)であった。毒性標的器官で認められた主な所見は、肝臓では血管周囲炎及び肝細胞変性等、副腎では皮質索状帯又は網状帯の肥大・過形成及び細胞質空胞の変化等、骨髄では肋骨及び胸骨骨髄における赤血球及び顆粒球系細胞の減少又はリンパ系細胞過形成等、前立腺では重量減少や腺上皮の萎縮、精巣では精細管変性であった。なお、肝臓及び骨髄に対する変化の推移及び発現機序を検討するために、イヌ9日間経口投与試験が実施された。また、免疫系への影響について、イヌ及びサルの反復投与毒性試験において免疫毒性に関する評価項目を追加し、検討された。反復投与毒性試験の無毒性量(ラット6カ月試験:25mg/kg/日及びサル9カ月試験:15mg/kg/日)におけるDCVの暴露量(AUC)と臨床推奨用量(1日1回60mg)における定常状態のヒト暴露量(AUC:15.1 $\mu$ g $\cdot$ h/mL)<sup>56)</sup>との比はラットで1.1倍及びサルで1倍未満とされている。

<sup>54)</sup> 単回経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験として実施された。

<sup>55)</sup> 未変化体に対するAUC比で10%~32%

<sup>56)</sup> AI444004試験(「4. 臨床に関する資料、(ii)臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略>(3)C型慢性肝炎患者における検討、1)DCV単独投与、②外国人C型慢性肝炎患者を対象とした前期第Ⅱ相試験」の項参照)。

また、ラット（1 カ月間）及びサル（1 カ月間及び3 カ月間）における DCV と ASV の併用経口投与試験成績が提出され、毒性学的相互作用を示唆する明らかな変化は認められなかった。

#### 1) ラット 1 カ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

SD ラット（各群雌雄 15 例）に DCV 0（媒体）、10、30 及び 100mg/kg/日 が 1 カ月間経口投与され、1 カ月間休薬後の回復性が各群雌雄 5 例について検討された。30mg/kg/日以上 の群で摂餌量の減少、トリグリセリド、コレステロール及び総ビリルビンの増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）減少、副腎絶対重量の増加並びに副腎皮質の肥大・過形成、100mg/kg/日 群では頭部・鼻口部、生殖器周囲及び四肢の汚れ、体重増加抑制、摂水量の増加、網状赤血球数及び血小板数の減少、グルコース及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）の増加、尿量増加とその二次的変化（尿素窒素、尿比重及び浸透圧の減少、ナトリウム及びクロライドの分画排泄率上昇、尿クレアチニン、タンパク及び電解質濃度の減少、カリウムの分画排泄率の低下）、尿中コルチコステロン/クレアチニン比の上昇、尿中総コルチコステロンの増加、肝臓絶対重量の増加、前立腺絶対重量の低下、胃粘膜における多巢性の退色及び腺胃のびらんが認められた。いずれの所見についても回復又は回復傾向が認められた。なお、胃粘膜の変化は投与によるストレス性の変化、投与 7 日目に認められた網状赤血球数及び血小板数の減少並びにグルコースの増加は投与初期にみられた一過性の体重及び摂餌量の変化に起因すると判断された。また、トキシコキネティクス評価用の動物を用いて絶水条件下における尿への影響が検討された結果、100mg/kg/日 群まで尿比重、浸透圧及び尿量に影響は認められなかったことから、ラットでのみ認められた原因は明らかではないが、尿量の増加は摂水量の増加によるものと考察されている。

以上より、DCV の標的器官である副腎への影響（肥大・過形成）は 30mg/kg/日以上 で認められたことから、本試験の無毒性量は 10mg/kg/日 と判断されている。

#### 2) ラット 6 カ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.4)

SD ラット（各群雌雄 25 例）に DCV 0（媒体）、12.5、25 及び 50mg/kg/日 が 6 カ月間経口投与され、2 カ月間休薬後の回復性が各群雌雄 5 例について検討された。12.5mg/kg/日以上 の群で摂水量及び尿量の増加とその二次的変化（尿比重、尿中クレアチニン濃度及び尿浸透圧の減少、コルチコステロン総排泄量増加、コルチコステロン/クレアチニン比の増加）、副腎皮質索状帯の微小細胞質空胞の増加並びに副腎の血管拡張（血管の延長・拡大）の頻度及び変化の程度の増加、25mg/kg/日以上 の群で流涎、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、コレステロールの増加及び副腎絶対重量の増加、50mg/kg/日 群ではトリグリセリド及びグルコースの増加並びに副腎皮質の軽微な肥大・過形成が認められた。50mg/kg/日 で認められた摂水量及び尿量の増加を除き、いずれの所見についても回復又は回復傾向が認められた。

以上より、副腎への影響（肥大・過形成）が 50mg/kg/日 で認められたことから、無毒性量は 25mg/kg/日 と判断されている。

### 3) イヌ 1 カ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.5)

ビーグル犬（各群雌雄 5 例）に DCV 0（媒体）、3、15 及び 100/50mg/kg/日<sup>57)</sup> が 1 カ月間経口投与され、100/50mg/kg/日以外の群における各群雌雄 2 例について、1 カ月間休薬後の回復性が検討された。15mg/kg/日以上以上の群で糞の変化（液状便、白色便、黒色便又は粘液便）及び吐物（透明、摂食物、白色、褐色又は黄色）、脾臓の髄外造血、肝臓の血管周囲炎<sup>58)</sup> とその二次的影響（クッパー細胞の肥大・過形成及び色素沈着）、100/50mg/kg/日群の生存例において嘔吐（減量後に減少）、流涎、被毛の汚れ及び骨髓細胞の減少、主に死亡例において赤血球系パラメータ<sup>59)</sup>、網状赤血球数、血小板数、好中球数、リンパ球数、好酸球数及び好塩基球数の減少、フィブリノゲンの増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「GGT」）、ALT、AST、グロブリン、トリグリセリド及びコレステロールの増加、アルブミンの減少等、尿タンパク及び顆粒円柱の増加、肝臓の表面粗糙、斑状及び黄褐色化、脾リンパ節（脾リンパ節）の暗色化等、肝細胞変性<sup>60)</sup> とその二次的变化〔脾リンパ節（脾リンパ節）<sup>61)</sup> におけるリンパ洞うっ血及び好中球浸潤〕、骨髓の赤血球系及び顆粒球系細胞の減少並びに骨髓性 MAC387<sup>62)</sup> 陽性細胞数の増加、脾臓の髄外造血、脾臓及び胸腺のリンパ系細胞数の減少、精巣の精細管変性とその二次的变化〔精巣上体管の異常内容物（精子形成細胞）〕、前立腺の萎縮、脾臓腺房細胞の空胞化が認められた。15mg/kg/日群で認められた所見はいずれも回復性が認められた。

以上より、本試験の無毒性量は 15mg/kg/日と判断されている。

### 4) サル 1 カ月間経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.7.3.2)

カニクイザル（各群雌雄 2 例）に DCV 0（媒体）、10、30、100 及び 300mg/kg/日が 1 カ月間経口投与された<sup>63)</sup>。30mg/kg/日以上以上の群で肝臓の中心静脈周囲炎<sup>64)</sup> 及び血清アミロイド A（以下、「SAA」）の増加が認められた。これらの所見は投与に関連したものと考えられているが、中心静脈周囲炎については発現頻度及び変化の程度に用量依存性は認められず、SAA 値については中心静脈周囲炎との直接的な関連は認められなかった。肝臓の転写因子解析では、中心静脈周囲炎の発現機序を解明し得る所見は得られなかった。なお、サルで認められた肝臓の所見はイヌで認められた所見と形態学的に類似していたが、変化の程度はサルの方が軽度であった。

以上より、本試験の無毒性量は 10mg/kg/日と判断されている。

### 5) サル 4 カ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.8)

カニクイザル（各群雌雄 4 例）に DCV 0（媒体）、15、50 及び 300mg/kg/日が 4 カ月間経口投与された。50mg/kg/日以上以上の群では、媒体の影響と考えられる軟便又は液状便、肝臓における淡色化領域又は巣状淡色化、胆管過形成及びクッパー細胞の肥大・過形成並びに小葉中心部における肝細胞の細

<sup>57)</sup> 100mg/kg/日投与において、雌雄各 2 例が重篤な全身状態悪化により切迫屠殺されたため、投与後 9 日（雌）又は 10 日（雄）から 5 日間中止し、投与 14 日（雌）又は 15 日（雄）から用量を 50mg/kg/日に減量して投与が再開された。死亡例における全身状態悪化の主な原因は、DCV 投与による肝毒性（肝臓の血管周囲炎及び肝細胞変性等）及び骨髓毒性であると考察されている。

<sup>58)</sup> 中心静脈周囲又は門脈周囲における単核細胞及び少数の好中球を主体とした炎症

<sup>59)</sup> 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット

<sup>60)</sup> 血管周囲炎の近傍及び肝実質内における細胞質の好酸性化又は空胞化並びに細胞核の凝縮及び収縮

<sup>61)</sup> これらのリンパ節は肝臓からのリンパ液を排泄することから、当該リンパ節で認められた変化は肝臓の炎症の二次的变化と考察されている。

<sup>62)</sup> 単球・マクロファージを認識する抗体

<sup>63)</sup> DCV のサルにおける 1 カ月間反復投与毒性を評価するとともに、イヌの反復投与毒性試験で認められた肝毒性及び骨髓毒性がサルにおいても発現するか検討する目的で実施された。

<sup>64)</sup> 限局性又は多巣性で単核細胞を主体とした軽度な炎症

胞質希薄化、副腎皮質索状帯の細胞質空胞の減少、骨髓のリンパ系細胞過形成、300mg/kg/日群では赤血球系パラメータ<sup>59)</sup>の変動、ALT 及び AST 増加、アルブミンの減少とその二次的変化（総タンパク質及びグロブリンの変化）、肝臓の小葉中心領域の単核細胞浸潤、副腎絶対重量の増加及び副腎の肥大並びに副腎皮質網状帯の過形成が認められた。副腎の所見（皮質の空胞減少及び過形成）は、ストレスにより誘発される変化と形態学的に類似していた。300mg/kg/日群の一部の動物の肝臓について電子顕微鏡検査を行ったところ、肝細胞の拡張した小胞体内に非結晶性の顆粒状物質の蓄積が認められた。

DCV の長期投与における免疫毒性の発現を検討するため、SAA 及び炎症性メディエーター<sup>65)</sup> が測定された。また、DCV の心筋への影響を確認するため cTnI<sup>66)</sup> が測定された。その結果、50mg/kg/日以上で IL-8 の減少が認められたが、この変化に関連した所見は認められず、生物学的意義の低い変化と判断された。SAA 及び cTnI については、DCV に関連した変化は認められなかった。なお、サル 9 カ月間及び 9 カ月間投与毒性試験のいずれでも生存例の心臓に病理組織学的変化は認められなかった。

以上より、本試験の無毒性量は 15mg/kg/日と判断されている。

#### 6) サル 9 カ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.9)

カニクイザル（各群雌雄 6 例）に DCV 0（媒体）、15、30 及び 150mg/kg/日が 9 カ月間経口投与され、2 カ月間休薬後の回復性が各群雌雄 2 例について検討された。150mg/kg/日群の雄 1 例はリンパ系組織、肝臓及び皮膚の炎症性変化による状態悪化のため、投与 28 日に安楽死させた。死亡例では、リンパ系組織の萎縮、壊死又は炎症、肝細胞壊死及び血栓を伴う門脈及び門脈周囲の炎症、皮膚の炎症及び痂皮形成を伴う上皮の壊死及び消失（潰瘍）、複数の器官において少数の多核巨細胞（大部分はラングハンス細胞）を含む炎症性細胞浸潤が認められ、死因は特定されなかったが、DCV 投与との関連が示唆された。30mg/kg/日以上群では、媒体の影響と考えられる軟便・液状便、副腎の肥大及び絶対重量の増加並びに皮質索状帯の細胞質空胞の減少、肝臓における巣状淡色化及びクッパー細胞肥大・過形成<sup>67)</sup>、150mg/kg/日群では ALT 及び AST 増加、C 反応性タンパク増加、胆管過形成、肝臓における単核細胞浸潤及び肝細胞空胞化が認められた。なお、軟便・液状便及び肝臓のクッパー細胞肥大・過形成以外の所見には回復性が認められた。

以上より、本試験の無毒性量は 15mg/kg/日と判断されている。

DCV の免疫毒性学的評価として、キーホールリンペットヘモシアニン（以下、「KLH」）に対する T 細胞依存性抗体反応、炎症性メディエーターとして血清 IL-8 の測定（投与 40 週時）及び骨髓の免疫フェノタイピング<sup>68)</sup> による解析が行われた。その結果、DCV 投与により全例で KLH 特異抗体（IgA、IgM 及び IgG 抗体の合計）が産生された。雄では KLH に対する T 細胞依存性抗体反応への影響は認められなかった。雌では 150mg/kg/日群で KLH 特異抗体の産生が時間の経過とともに低下した。

<sup>65)</sup> IL-2、MCP-1、IL-1β、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12/3 p40、TNFα、G-CSF、IFN-γ、GM-CSF、MIP-1α、MIP-1β

<sup>66)</sup> cTnI（心筋細胞損傷のバイオマーカー）の測定は、実施中であったサル 9 カ月間経口投与毒性試験において 150mg/kg/日群の 1 例が複数の臓器・組織（肝臓、皮膚、リンパ節、脾臓、胸腺、腎臓、心臓及び膵臓）の慢性炎症（ごく軽度～中程度）を示し、状態悪化により安楽死させたことから、追加情報を得るために実施された。

<sup>67)</sup> 肥大したクッパー細胞は小葉中心性にみられ、細胞質が豊富でしばしば好酸性から淡色の物質を含み、合胞体性又は多核性の巨細胞との混在も散見された。

<sup>68)</sup> CD117（前駆細胞マーカー、c-kit）発現細胞総数百分率並びに CD3（T 細胞マーカー）、CD20（B 細胞マーカー）及び CD14（単球・マクロファージマーカー）を発現する白血球（CD45+）を総数百分率として示し、単球・マクロファージについては、MAC387 抗体を用いた細胞内染色により更にフェノタイプが分類された。

が、毒性学的意義の低い変化と判断された。また、血清中 IL-8 及び大腿骨骨髓の骨髓細胞のフェノタイプに影響は認められなかった。

## 7) 併用投与毒性試験

DCV と ASV の併用投与毒性試験における投与量として、各成分の臨床におけるヒト暴露量範囲に関連した AUC (DCV : ヒト AUC の 1.9~2.4 倍、ASV : ヒト AUC の 6.2~18 倍) が得られる用量が設定された。

### ① ラット 1 カ月間併用経口投与毒性試験 (4.2.3.2.3)

SD ラット (各群雌雄 10 例) に DCV/ASV 0/0 (媒体<sup>69)</sup>)、10/30 及び 60/60mg/kg/日が 1 カ月間経口投与された。10/30mg/kg/日以上でリンパ球数、好塩基球数及び白血球数の減少、副腎皮質の空胞化、60/60mg/kg/日群で尿量増加とそれに伴う尿比重の低下、ヘモグロビン及び平均赤血球容積 (以下、「MCV」) の減少、副腎蒼白化が認められた。本試験で認められた所見はいずれも軽度で、各単剤の毒性試験で認められた変化であった。以上より、DCV 及び ASV のそれぞれ 60mg/kg/日までの併用投与において毒性学的相互作用は認められなかったと判断されている。

### ② サル 1 カ月間併用経口投与毒性試験 (DCV : 4.2.3.2.6)

カニクイザル (各群雌雄 4 例) に DCV/ASV 0/0 (媒体)、15/72 及び 50/129.5mg/kg/日が 1 カ月間経口投与された。15/72mg/kg/日群の 1 例で腸管の亜急性炎症、15/72mg/kg/日以上で液状便、被毛の汚れ及び胸腺のリンパ球減少、50/129.5mg/kg/日群で嘔吐、大腸の混合性細胞<sup>70)</sup> 浸潤又は好酸球浸潤を伴う陰窩の壊死及び拡張、副腎の暗色化、副腎皮質において網状帯の肥大を伴う皮質索状帯の空胞減少が認められた。本試験で認められた所見はいずれも軽度で、各単剤の毒性試験で認められた変化であった。以上より、DCV 及び ASV のそれぞれ 50mg/kg/日及び 129.5mg/kg/日までの併用投与において毒性学的相互作用は認められなかったと判断されている。

### ③ サル 3 カ月間併用経口投与毒性試験 (DCV : 4.2.3.2.7)

カニクイザル (各群雌雄 4 例) に DCV/ASV 0/0 (媒体)、15/45 及び 50/80mg/kg/日が 3 カ月間経口投与された。50/80mg/kg/日群で副腎の暗色化及び副腎皮質索状帯細胞の空胞減少が認められた。本試験で認められた所見はいずれも軽度で、各単剤の毒性試験で認められた変化であった。以上より、DCV 及び ASV のそれぞれ 50mg/kg/日及び 80mg/kg/日までの併用投与において毒性学的相互作用は認められなかったと判断されている。

## (3) 遺伝毒性試験 (DCV) (4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.2.1)

遺伝毒性試験について、DCV の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験及びラットを用いた骨髓小核試験が実施され、いずれの試験においても遺伝毒性を示さなかった。

<sup>69)</sup> いずれも 50% 0.1M リン酸緩衝液 (pH3)、30%PEG-400 及び 20%TPGS が媒体として使用された。

<sup>70)</sup> リンパ球、組織球及び好酸球から成る細胞浸潤

#### (4) がん原性試験 (DCV)

##### 1) CByB6F1/Tg rasH2 トランスジェニックマウス 26 週間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.2.2)

CbyB6F1/Tg rasH2 マウス (各群雌雄 25 例) に DCV 0 (水)、0 (媒体)、30、100 及び 300mg/kg/日 が 26 週間経口投与された結果、DCV 投与に関連した腫瘍は認められなかった。なお、陽性対照<sup>71)</sup> 群では右側耳介<sup>72)</sup> の皮膚乳頭腫及びリンパ腫の発生頻度の増加が認められた。非腫瘍性変化として、100mg/kg/日以上以上の群の雌で脾臓の髄外造血の発現増加<sup>73)</sup> が認められた。本試験で用いた系統のマウスは脾臓の髄外増血が雌で雄より比較的高頻度にみられることが報告されている<sup>74)</sup>。また、髄外増血の領域内に系列細胞 (骨髄系、赤血球系及び巨核球系) の特異的な増加が認められないこと、変化の程度が顕著ではないこと、対照群にも認められた変化であることから、当該所見は腫瘍発生との関連性のない変化と考察されている。

以上より、DCV は Tg-rasH2 マウスに対してがん原性を示さないと判断されている。

##### 2) ラット 2 年間がん原性試験 (4.2.3.4.1.1)

SD ラット (各群雌雄 65 例) に DCV 0 (水)、0 (媒体)、5、15 及び 50mg/kg/日 が 2 年間経口投与された。水対照群の雄及び媒体対照群の雌雄の生存数が 20 例まで低下したため、全群の生存例について雄は投与 94 週に、雌では投与 92 週にそれぞれ剖検された。剖検時の生存率は、水対照群、媒体対照群、5、15 及び 50mg/kg/日群の順に、雄がそれぞれ 31%、31%、35%、23%及び 29%並びに雌がそれぞれ 34%、31%、46%、46%及び 37%であった<sup>75)</sup>。DCV 投与群で投与に関連した腫瘍は認められなかった。非腫瘍性変化として、50mg/kg/日群で流涎の発現頻度増加、副腎において淡色化及び腫大の発現頻度増加、副腎皮質細胞の微小空胞・細胞質希薄化の発現頻度の増加が認められた。なお、副腎の所見について、当該所見に関連した死亡、増殖性変化や腫瘍性変化が認められなかったことから、有害な影響ではないと考察されている。

以上より、DCV は SD ラットに対してがん原性を示さないと判断されている。

#### (5) 生殖発生毒性試験 (DCV)

DCV の生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験成績が提出された。ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、高用量投与時に雄で前立腺及び精囊の重量減少、形態異常精子、雌では一般状態、体重及び摂餌量等に影響が認められたが、雌雄親動物の生殖能及び初期胚発生 (雄：妊孕性) に影響は認められなかった。胚・胎児発生に関する試験では、ラット及びウサギともに母体毒性 (死亡、切迫屠殺、流産等) 及び発生毒性 (胎児死亡、脳、頭蓋及び四肢を主体とした催奇形性、骨格異常及び骨格変異等) が認められた。ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物で

<sup>71)</sup> N-ニトロソメチル尿素 75mg/kg を投与初日のみ腹腔内投与された。

<sup>72)</sup> 金属製耳標識部位

<sup>73)</sup> 水対照群、媒体対照群、30、100、300mg/kg/日群及び陽性対照群の順に、雄がそれぞれ 3/25 例 (12%)、1/25 例 (4%)、3/25 例 (12%)、7/25 例 (28%)、5/25 例 (20%) 及び 3/15 例 (20%) 並びに雌がそれぞれ 6/25 例 (24%)、2/25 例 (8%)、4/25 例 (16%)、14/25 例 (56%)、19/25 例 (76%) 及び 1/14 例 (7%) であった。

<sup>74)</sup> 平均発現率 (雌雄各 710 例) : 雄 10% (範囲 : 4~28%)、雌 21% (範囲 : 8~68%) (*Toxicol Pathol*, 41: 1137-1145, 2013)、試験実施施設背景値 (雄 : 78 例、雌 : 81 例、2011 年~2012 年) : 雄 1.3%、雌 14.8%

<sup>75)</sup> 評価した動物数及び試験期間は FDA ガイダンス (Guidance for Industry Statistical Aspects of the Design, Analysis, and Interpretation of Chronic Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals) の要件を満たしており、がん原性評価に影響はないと考察されている。

流涎、体重及び摂餌量の減少並びに副腎重量の増加及び肥大等がみられ、F1 出生児では死産児数の増加、生存率の低下及び体重減少が認められた。なお、胚・胎児発生に関する無毒性量（ラット：50mg/kg/日、ウサギ：40/20mg/kg/日）における暴露量（AUC）と臨床推奨用量（1日1回60mg）における定常状態のヒト暴露量（AUC：15.1 $\mu$ g $\cdot$ h/mL）との比はラットで4.6倍、ウサギで16倍であった。DCVはラットにおいて胎盤通過性及び乳汁への移行性が認められている〔「（ii）薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（2）分布（DCV）、4）胎盤・胎児移行性及び（4）排泄（DCV）、2）乳汁中排泄」の項、参照〕。

#### 1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1.1）

SD ラット（各群雄 25 例、雌 35 例）に DCV 0（媒体）、15、50 及び 200mg/kg/日が雄には交配 28 日前から剖検日まで、雌には交配前 14 日から妊娠 7 日目まで経口投与された。15mg/kg/日以上群の雌雄で流涎（被毛の濡れ）、赤色・褐色の被毛の汚れ（主に鼻口部、下顎及び前足）、50mg/kg/日以上群の雌雄で副腎の絶対及び相対重量の増加、副腎の淡色化及び肥大、200mg/kg/日群の雌雄で摂餌量の減少、雄では体重増加抑制、胃の淡色化及び硬質の隆起領域、前立腺及び精嚢の絶対及び相対重量の減少、形態異常精子（頭部の変形）が認められた。なお、雄で生殖器の重量変化及び形態異常精子の増加が認められた<sup>76)</sup>が、交尾率への影響はみられなかった。また、雌では生殖機能や初期胚発生に対する影響は認められなかった。

以上より、本試験の無毒性量は、雄親動物の一般毒性及び生殖機能に対して 50mg/kg/日、雌親動物の一般毒性及び生殖機能に対して 200mg/kg/日、親動物の初期胚発生（雄：妊孕性）に対して 200mg/kg/日と判断されている。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験

##### ① ラットにおける試験（4.2.3.5.2.3）

妊娠 SD ラット（各群 21～22 例）に DCV 0（媒体）、50、200 及び 1000mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 15 日まで経口投与された。母動物について、200mg/kg/日群の 1/22 例及び 1000mg/kg/日群の 1/21 例がそれぞれ妊娠 12 日及び 14 日に切迫屠殺された。死亡例では体重減少、摂餌量の減少又は食思廃絶、排糞量の減少又は無形便、被毛の汚れ（赤色）、鼻口部周囲の赤色物質の付着が認められ、死因は特定されていないが、DCV 投与による影響と判断されている。200mg/kg/日以上群で排糞量減少・無便、被毛の汚れ、鼻口部周囲の付着物及び尿による被毛の汚れ、体重及び摂餌量の減少並びに副腎の肥大、1000mg/kg/日では膈周囲に赤色物質の付着及び脾臓の肥大が認められた。胚・胎児については、200mg/kg/日以上群で主に脳、頭蓋及び四肢における奇形及び変異（大脳の縮小及び変形、脳室拡張、下顎の短縮、頭頂骨及び前頭骨の骨化不全、泉門の拡張、胸骨の変形・癒合、後肢の趾骨過剰等）、1000mg/kg/日では胚死亡及びそれに伴う同腹児数の減少、生存胎児数の減少、胎児体重の減少、奇形及び異常〔200mg/kg/日群の所見に加え、内臓又は骨格異常を伴う無眼・小眼及び眼球の位置異常、嗅球の拡張、内臓異常を伴う鼻孔の閉鎖又は無鼻孔、外脳、口唇裂及び口蓋裂、骨格異常を伴う前後肢の多指、上顎の短縮（切歯骨及び鼻骨の短縮）、鼓室輪の変形、鼻骨及び切歯骨の癒合〕、骨格異常（前肢帯、胸骨、椎骨及び肋骨）及び同部位における骨格変異が認められた。

<sup>76)</sup> 雄生殖器系への影響の発生機序は不明であると申請者は考察している。

以上より、本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性及び胚・胎児に対して 50mg/kg/日と判断されている。

## ② ウサギにおける試験 (4.2.3.5.2.4)

妊娠 NZW ウサギ (各群 22 例) に DCV 0 (媒体)、40/20、200/99 及び 750/370<sup>77)</sup> mg/kg/日の用量で、妊娠 7 日から 19 日まで経口投与された。母動物について、200/99mg/kg/日群で妊娠 17 日に一般状態悪化により 1/22 例を切迫屠殺、7/22 例で流産、200/99mg/kg/日以上群で体重及び摂餌量の減少、750/370mg/kg/日群で妊娠 11～15 日までに 2/22 例が死亡し、残り全例は一般状態悪化により切迫屠殺又は顕著な体重及び摂餌量の減少により安楽死させた。途中死亡例では、立ち直り反射の喪失、運動失調、呼吸困難、活動性低下及び低体温がみられ、剖検で大動脈内の凝血、胃内壁の菲薄化又は変色及び巣状着色が認められた。また、750/370mg/kg/日群では剖検時に 6/22 例に生存胎児が認められた。胎児について、200/99mg/kg/日群で体重減少、肋骨奇形及び骨格変異 (椎骨及び頭蓋骨) の発現頻度の増加が認められた。なお、40/20mg/kg/日群では個体別及び母体別ともに骨格変異の総発現数に増加が認められているが、胎児の骨格変異は通常認められる所見であり、出生後に回復し、長期に影響を及ぼす変化ではないことから、有害所見とは判断しなかったと説明されている。

以上より、本試験の無毒性量は、母動物及び胚・胎児の発生に対して 40/20mg/kg/日と判断されている。

## 3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.1)

妊娠 SD ラット (各群 25 例) に DCV 0 (媒体)、25、50 及び 100mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から哺育 20 日まで経口投与された。母動物について、25mg/kg/日以上群で被毛の赤色汚れ・濡れ、副腎の重量増加・肥大、100mg/kg/日群では難産により 1/25 例が死亡し、本例には 9 例の出生児及び子宮内に 4 例の妊娠満期胎児がみられた。また、100mg/kg/日群の生存例では散発的な流涎及び脱水様症状、体重及び摂餌量の減少、副腎の淡色化が認められた。胚・胎児については、100mg/kg/日で死産児数の増加、生後 1 日～4 日間の出生児生存率の低下及び体重減少が認められ、瀕死期の胎児では活動性低下、呼吸数減少、呼吸困難、横臥及び胃内容物消失がみられた。

以上より、本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性、F1 出生児の発達及び生殖能に対して、いずれも 50mg/kg/日と判断されている。

## (6) その他の毒性試験 (DCV)

### 1) 光毒性試験

DCV は波長 290～700nm の領域の光線を吸収すること及び組織分布試験において [「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (2) 分布 (DCV)、2) 組織分布」の項、参照]、ラットの有色皮膚及び眼球の色素組織への結合性が確認されたことから、光毒性試験が実施された。

### ① Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いるニュートラルレッド取り込み試験 (4.2.3.7.7.1)

DCV (試験 1 及び 2 : 0.112～20.0<sup>78)</sup> mg/L) で処理した Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞に対し、長波

<sup>77)</sup> 3～6 回の投与後より媒体の影響と考えられる便性状の変化 (排糞量の減少や無形便等) が認められたため、投与容量を 51%減量することとされた。

<sup>78)</sup> DCV の溶媒 (1%DMSO リン酸緩衝食塩水溶液) に対する最大溶解度

長紫外線（以下、「UVA」）照射（5J/cm<sup>2</sup>で2.5時間）又は非照射時の細胞生存率をニュートラルレッドの取り込み法により測定した結果、試験1及び2におけるUVA照射時には、DCVの濃度依存的に細胞生存率が低下し、DCVのIC<sub>50</sub>は、それぞれ13.13及び13.89mg/Lであった。UVA非照射時にはDCVの細胞毒性は認められなかった。以上より、DCVは光毒性を有する可能性があると判断された。

## ② Long Evans 有色ラットの眼及び皮膚における単回経口投与光毒性試験（4.2.3.7.7.2）

Long-Evans 有色ラット（各群雄5例）にDCV0、10、30及び100mg/kgが単回経口投与され、投与1時間後にUVA照射（6.5kw、30分間、波長290～790nm）した後、1、4、24、48及び72時間に眼及び背部皮膚が観察された。その結果、DCV投与後のUV照射に関連した皮膚反応、眼科学的検査値及び眼球の病理組織学的検査に影響は認められなかった。以上より、有色ラットにおいてDCVは光毒性を発現しないと判断された<sup>79)</sup>。なお、当該試験における最高用量100mg/kg（C<sub>max</sub>:14.8µg/mL）と臨床推奨用量（1日1回60mg）における定常状態のヒト暴露量（C<sub>max</sub>:1.73µg/mL）<sup>56)</sup>との比は8.6倍であった。

## 2) 毒性発現の機序に関する試験

イヌで認められたDCVの肝臓及び骨髄に対する毒性の発現機序を解明するために、臨床病理検査、病理組織学的検査及び免疫毒性学的検査<sup>80)</sup>並びに肝臓における転写（遺伝子発現）の変化を指標に、これらの毒性の早期変化の推移及び性状について検討する試験が実施された。

### ① イヌ9日間経口投与試験（4.2.3.7.3.1）

ビーグル犬（各群雄8例）にDCV0（媒体）、50及び100mg/kg/日の用量で3日又は9日間経口投与し、投与4日又は10日に各群4例が剖検された結果、イヌ1カ月間経口投与毒性試験（「＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験、3）イヌ1カ月間経口投与毒性試験」の項参照）で認められた肝臓及び骨髄所見の多くが再現された。50mg/kg/日以上群で液状便及び間歇的な嘔吐、末梢血血球（好中球及び網状赤血球等）数の減少、血清肝酵素〔AST、ALT及びグルタミン酸脱水素酵素（GDH）〕の増加、急性炎症の血中バイオマーカー（C反応性タンパク及びフィブリノゲン）の増加、血清アルブミン減少、胃、腸及びリンパ節の変色（赤色又は暗色化）、結腸の出血、100mg/kg/日群では体重減少、骨髄の白血球芽細胞数、総リンパ球数、前骨髄球数及び単球数の増加並びにこれらの変化に関連したCD5陽性T細胞数の増加、CD117陽性前駆細胞数の増加、CD34陽性前駆細胞数の増加、赤血球系パラメータの減少<sup>59)</sup>、GGTの増加が認められた。100mg/kg/日群における末梢血血球数の減少、血清肝酵素の増加及び急性炎症の血中バイオマーカーの増加はいずれも投与2日又は4日に認められ、骨髄及び肝臓への影響はいずれも投与早期に発現することが明らかとなった。また、50mg/kg/日群では肝酵素の変化（投与6日～10日）に先行して末梢血血球数の減少（投与2日又は4日）が認められたことから、骨髄及び肝臓に対する影響は投与早期に独立して発現する可能性があると考えられている。その他、肝臓中のケラチノサイト化学誘引物質<sup>81)</sup>の測

<sup>79)</sup> DCV及びASVが併用投与された国内臨床試験（AI447026試験及びAI447017試験）において、光線過敏症等の光毒性に関連する有害事象は報告されていないと説明されている。

<sup>80)</sup> 血清中及び肝臓中サイトカイン分析、血清中C3補体測定、骨髄のアポトーシス、フローサイトメトリーによる骨髄の免疫フェノタイプリング、細胞型別分類

<sup>81)</sup> 好中球の走化性に関する炎症性メディエーター

定、血清中及び肝ホモジネート中の 14 種の炎症性メディエーター及び肝臓中の転写因子（遺伝子発現）解析、肝臓のメタボミクス解析が実施されたが、肝臓における炎症の生化学的な背景及び肝毒性の発現機序について明確な結果は得られなかった。

### 3) 不純物の毒性試験（4.2.3.7.6.2、4.2.3.7.6.1）

DCV の原薬中に含まれる不純物のうち、安全性確認の必要な閾値（0.15%）<sup>82)</sup> を超えて規格が設定されている 3 種の不純物（\*類縁物質A、\*類縁物質B 及び\*類縁物質C）の安全性評価がなされた。

ラット 3 カ月間経口投与試験が実施され、DCV（50mg/kg/日）に\*類縁物質A 及び\*類縁物質C をそれぞれ 0.1% 及び 0.5% まで添加した不純物添加群と非添加群の毒性所見を比較した結果、不純物添加群と非添加群において毒性学的及び病理学的な所見の差は認められず、いずれの所見も他のラット毒性試験で認められたものと同様であった。\*類縁物質B については、規格値を超える含量が含まれるバッチを用いたラット 6 カ月間反復経口投与（「＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験（DCV）、2）ラット 6 カ月間経口投与毒性試験」の項参照）が実施されており、認められたいずれの所見も他のラット毒性試験でみられたものと同様であった。

遺伝毒性評価として、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、DCV（5000µg/plate まで）に各不純物をそれぞれ約 5%（最大濃度で 250µg/plate、合計 2000µg/plate）添加した結果、これらの不純物に突然変異誘発性は認められなかった。染色体異常誘発性及びがん原性については、DCV のラット小核試験（「＜提出された資料の概略＞（3）遺伝毒性試験（DCV）」の項参照）並びに Tg-rasH2 マウス及びラットのがん原性試験（「＜提出された資料の概略＞（4）がん原性試験（DCV）、1）CByB6F1-Tg rasH2 トランスジェニックマウス 26 週間経口投与がん原性試験及び 2）ラット 2 年間がん原性試験」の項参照）より、これらの不純物が遺伝毒性を有する懸念はないと判断されている。

以上より、3 種類の不純物について、ヒトに対する安全性の懸念はないと判断されている。

### (7) 単回投与毒性試験（ASV）（4.2.3.1.1、4.2.3.1.2、参考 4.2.3.1.3）

単回投与毒性試験として、CD-1 マウス [各群雌雄 5 例：ASV 0（媒体）、200、600 及び 2000mg/kg]、SD ラット [各群雌雄 5 例：ASV 0（媒体）、200、600 及び 2000mg/kg]、イヌ<sup>54)</sup> [各群雌雄 1 例：ASV 0（媒体）、30、100 及び 300mg/kg] における経口投与試験が実施された。マウスでは 2000mg/kg 群で一般状態の悪化による死亡が認められ、死亡例では胃腸管に対する影響（胃、小腸及び大腸における液体及びガスによる膨満、胃粘膜の扁平化及び腺胃部表面粘膜上皮細胞の腫脹・空胞化、小腸の絨毛先端部腸細胞剥脱の減少及び腸細胞の腫脹・空胞化、盲腸の腸細胞の単細胞壊死等）が認められた。また、200mg/kg 以上の群で不定形便、粘液便、体重減少等、2000mg/kg 群では活動性低下及び半眼等が認められた。ラットでは 600mg/kg 以上の群で体幹の汚れ、2000mg/kg 群で排糞量減少、活動性低下、半眼等、イヌでは 300mg/kg で嘔吐が認められた。

以上より、概略の致死量はマウスで 2000mg/kg、ラットで 2000mg/kg 超及びイヌで 300mg/kg 超と判断されている。

### (8) 反復投与毒性試験（ASV）

ASV の反復投与毒性試験については、ラット（1 カ月間及び 6 カ月間）及びイヌ（1 カ月間及び 9 カ

<sup>82)</sup> 「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付 医薬審発第 1216001 号）0624001 号）

月間)における経口投与試験成績が提出された。ASV の主な毒性標的器官はラット及びイヌともに肝臓及び消化管であった。肝臓では ALT、GGT 及び総ビリルビンの増加、肝細胞壊死が認められ、消化管ではラットにおいて小腸並びに大腸における液体及びガスによる膨満、小腸及び盲腸の腸細胞肥大、盲腸及び結腸の杯細胞減少が認められ、イヌでは嘔吐が認められた。投与の長期化による毒性の増強及び新たな標的器官は認められなかった。なお、消化管に関連した所見は胃腸管内における大量の ASV の存在による局所的な影響に起因すると考察されている。反復投与毒性試験の無毒性量 (ラット 6 カ月試験: 200mg/kg/日及びイヌ 9 カ月試験: 100mg/kg/日) における ASV の暴露量 (AUC) と臨床推奨用量 (100mg 1 日 2 回) における定常状態のヒト暴露量 (AUC: 3.69 $\mu$ g $\cdot$ h/mL)<sup>83)</sup> との比は、ラットで 136 倍及びイヌで 82 倍とされている。

なお、*in vitro* でグルタチオン付加体 (M1) の形成及び肝ミクロソームタンパクとの共有結合がみられたことから<sup>84)</sup>、反応性中間体を生成する可能性が考えられたが、ラット 6 カ月間及びイヌ 9 カ月間投与毒性試験 (ヒト AUC の 82~136 倍) では肝毒性を示唆する変化はみられなかったことから、反応性中間体が生成されることについての毒性学的意義は低いと考察されている。

また、ラット (1 カ月間) 及びサル (1 カ月間及び 3 カ月間) における DCV と ASV の併用経口投与試験成績が提出され、毒性学的相互作用を示唆する明らかな変化は認められなかった。

#### 1) ラット 1 カ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

SD ラット (各群雌雄 15 例) に ASV 0 (媒体)、30、100 及び 600mg/kg/日の用量で 1 カ月間経口投与され、2 週間休薬後の回復性が各群雌雄 5 例について検討された。100mg/kg/日以上群で血清クレアチニンの減少、肝重量の増加、600mg/kg/日群では体重及び摂餌量の減少、赤血球系パラメータの変動 [ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、平均赤血球ヘモグロビン量 (以下、「MCH」) 及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の減少並びに赤血球分布幅の増加]、フィブリノゲンの減少、ALT、ALP、総ビリルビン及び塩素の増加、アルブミン/グロブリン比の上昇、総タンパク、トリグリセリド、アルブミン、グロブリン、グルコース、尿素窒素、カルシウム、クレアチニン及び総コレステロールの減少、尿量の増加並びにこれに関連する尿比重の低下及び尿 pH の上昇、甲状腺、副腎及び肝臓の重量増加、小腸及び大腸における液体及びガスによる膨満、小腸壁の肥厚、小腸及び大腸における腸細胞の肥大、盲腸及び結腸の杯細胞の減少、副腎皮質索状帯に多巣性の細胞変性<sup>85)</sup> が認められた。これらの所見のうち、①赤血球系パラメータの変動については、発現機序は不明であるが、赤血球の小型化<sup>86)</sup> が考えられること、②尿量の増加については、脱水症状が認められず ASV 及び代謝物の尿排泄はほとんどないことから摂水量の増加に起因するものであり、腎障害による変化ではないと考えられること、③肝臓重量の増加については、肝臓に ASV が高濃度に分布することによる肝薬物代謝酵素の誘導に関連した適応性変化と考えられること、④副腎の変化については、ラットにおける自然発生性の変化<sup>87)</sup> が ASV の投与により亢進したものと考えられると考察されている。なお、いずれの所見についても回復性が認められた。

以上より、本試験の無毒性量は、雌雄ともに 100mg/kg/日と判断されている。

<sup>83)</sup> ASV 1 回 100mg 1 日 2 回を投与したときの ASV の暴露量 (AI447016 試験)。

<sup>84)</sup> ASV の <sup>14</sup>C 標識体とミクロソームタンパクとの共有結合が認められ、この結合はグルタチオン存在下で減少した (CTD 2.6.4.5.1 参照)。

<sup>85)</sup> 好酸性物質の凝集を持つ単細胞又は細胞の小塊で、多くは網状帯との境界に沿って認められた。

<sup>86)</sup> 貧血状態において多くみられる所見であり、鉄代謝の変化を示唆するものと考えられると考察されている。

<sup>87)</sup> 対照群においても同様の所見が少数例に認められている。

## 2) ラット 6 カ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.4)

SD ラット (各群雌雄 25 例) に ASV 0 (媒体)、40、80 及び 200<sup>88)</sup> mg/kg/日の用量で 6 カ月間経口投与され、1 カ月間休薬後の回復性が各群雌雄 5 例について検討された。40mg/kg/日以上で肝重量の増加、200mg/kg/日群では軟便、被毛の汚れ、体重及び摂餌量の増加、総コレステロールの減少が認められたが、関連する病理組織学的所見は認められず、いずれの所見も回復性が認められた。

以上より、本試験の無毒性量は、雌雄ともに 200mg/kg/日と判断されている。

## 3) イヌ 1 カ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.5)

ビーグル犬 (各群雌雄 3 例) に ASV 0 (媒体)、20、60 及び 300mg/kg/日の用量で 1 カ月間経口投与した。300mg/kg/日群で嘔吐、不定形・水様便、体重及び摂餌量の減少、赤血球系パラメータの変動 (MCV、MCH 及びヘモグロビンの減少並びに赤血球分布幅増加)、血液塗抹標本において有核赤血球及び鉄染色陽性の微小な好塩基性細胞封入体 (パッペンハイマー小体<sup>89)</sup>) を有する赤血球の出現、ALT、GGT、総ビリルビン及び塩素の増加、総タンパク、アルブミン、グロブリン、カルシウム及び総コレステロールの減少、副腎及び脾臓重量の増加、胸腺の小型化、肝臓の肝細胞凝固壊死、脾臓外分泌部の分泌顆粒減少、胸腺の退縮の発現頻度及び変化の程度の増加が認められた。なお、脾臓の所見は、変化の程度がごく軽微で、脾臓の分泌顆粒の大部分は保持されていることから毒性学的意義は低いこと、胸腺の所見は、自然発生性変化の亢進及びストレスによるものであると考察されている。

以上より、本試験の無毒性量は、雌雄ともに 60mg/kg/日と判断されている。

## 4) イヌ 9 カ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.6)

ビーグル犬 (各群雌雄 6 例) に ASV 0 (媒体)、15、50 及び 100<sup>90)</sup> mg/kg/日の用量で 9 カ月間経口投与され、2 カ月間休薬後の回復性が各群雌雄 2 例について検討された。50mg/kg/日以上で ALP の増加、100mg/kg/日群で流涎、MCV 及び MCH の減少が認められたが、関連する病理組織学的所見は認められず、これらは毒性学的意義の低い変化と考察されている。いずれの所見も回復性が認められた。

以上より、本試験の無毒性量は、雌雄ともに 100mg/kg/日と判断されている。

## 5) サル 1 週間経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.2.7)

カニクイザル (各群雌雄 2 例) に ASV 0 (媒体)、30、150 及び 300mg/kg/日の用量で 1 週間経口投与された。150mg/kg/日以上で総コレステロールの減少、300mg/kg/日群で総ビリルビンの増加、総タンパク及びアルブミンの減少、胸骨及び肋骨における骨髓細胞数の増加が認められた。なお、骨髓に影響が認められた例では、白血球関連値及びその他の造血系組織に変化が認められなかったことから、当該所見の毒性学的意義は低いと考察されている。

以上より、本試験の無毒性量は、雌雄ともに 300mg/kg/日と判断されている。

<sup>88)</sup> ラット 1 カ月間経口投与毒性試験の所見に基づき、投与期間の延長による毒性の亢進の可能性を考慮して十分な暴露量 [AUC : 503µg・h/mL、臨床推奨用量における AUC (3.69µg・h/mL) の 136 倍] が得られる用量として選択された。

<sup>89)</sup> ヘモグロビン合成障害との関連が報告されている (Stiene-Martin EA et al, In, Clinical Hematology: principles, procedures, correlations, 2<sup>nd</sup> ed. 87-105, 1998)。当該所見は ASV 投与に関連した所見と考えられるが、高い暴露量 (臨床推奨用量における AUC の 375 倍) で認められ、イヌ 9 カ月間経口投与毒性試験 (臨床推奨用量における AUC の 82 倍) では発現がみられなかったことから、ヒトに対する安全性の懸念は低いと考察されている。

<sup>90)</sup> イヌ 1 カ月間経口投与毒性試験の所見に基づき、投与期間の延長による毒性の亢進の可能性を考慮して十分な暴露量 [ (AUC : 302µg・h/mL (臨床推奨用量における AUC の 82 倍) ) が得られる用量として選択された。

## 6) 併用投与毒性試験 (4.2.3.2.3、4.2.3.2.8、4.2.3.2.9)

本試験成績の概略は、「＜提出された資料の概略＞ (2) 反復投与毒性試験 (DCV)、7) 併用投与毒性試験」の項に記載した。

## (9) 遺伝毒性試験 (ASV) (4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.2.1)

遺伝毒性試験について、ASV の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験及びラットを用いた骨髓小核試験が実施され、いずれの試験においても遺伝毒性を示さなかった。

## (10) がん原性試験 (ASV)

### 1) CByB6F1-Tg rasH2 トランスジェニックマウス 26 週間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.2.2)

CbyB6F1/Tg rasH2 マウス (各群雌雄各 25 例) に ASV 0 (水)、0 (媒体)、25、100 及び 200mg/kg/日を 26 週間経口投与された結果、ASV 投与に関連した腫瘍は認められなかった。なお、陽性対照<sup>71)</sup>群では、耳介<sup>72)</sup>の皮膚乳頭腫及び皮膚癌が散見され、リンパ腫の発生頻度の増加が認められた。非腫瘍性変化として、200mg/kg/日群の雄で小葉中心性肝細胞肥大及び腸間膜の白色脂肪組織の慢性血栓<sup>91)</sup>が認められ、肝細胞空胞化の発現増加が雄でより多い傾向であった。小葉中心性肝細胞肥大は ASV のミクロソーム酵素誘導を反映した適応性変化、腸間膜の白色脂肪組織の慢性血栓<sup>92)</sup>は Tg-rasH2 マウスの雄に好発する自然発生性病変が ASV 投与により亢進したもの、肝細胞空胞化は対照群でも認められた肝細胞空胞化が ASV 投与により亢進したものと考えられるが、いずれの変化も高用量 [AUC (雄) : 983µg・h/mL、臨床推奨用量 (100mg 1 日 2 回) における AUC (3.69µg・h/mL) の 266 倍] 投与時に認められた変化であり、ヒトに対する安全性上の懸念となる可能性は低いと考察されている。以上より、ASV は Tg-rasH2 マウスに対してがん原性を示さないと判断されている。

### 2) ラット 2 年間がん原性試験 (4.2.3.4.1.1)

雌雄 SD ラット (各群雌雄 65 例) に ASV を雄に 0 (水)、0 (媒体)、50、75 及び 125mg/kg/日、雌に 0 (水)、0 (媒体)、40、60 及び 80mg/kg/日の用量で 2 年間経口投与された。媒体対照群の雌雄の生存数が 20 例に低下したため、全群の生存例について雄は投与 84～85 週に、雌では投与 92～93 週にそれぞれ剖検された。剖検時の生存率は、雄で水対照群、媒体対照群、50、75 及び 125mg/kg/日群、雌では水対照群、媒体対照群、40、60 及び 80mg/kg/日群の順に、雄がそれぞれ 51%、31%、46%、31% 及び 52%、並びに雌がそれぞれ 37%、31%、37%、34% 及び 48% であった<sup>75)</sup>。ASV 投与群で投与に関連した腫瘍は認められなかった。非腫瘍性変化として、雄の 125mg/kg/日群及び雌の 80mg/kg/日群で胆管過形成の発現頻度の増加が認められた。なお、当該所見に関連した死亡及び腫瘍性病変は認められず、反復投与毒性試験においても胆管に増殖性及び腫瘍性病変は認められなかったことから、有害な影響ではないと考察されている。

以上より、ASV は SD ラットに対してがん原性を示さないと判断されている。

<sup>91)</sup> 水対照群、媒体対照群、25、100、200mg/kg/日群及び陽性対照群の順に、雄がそれぞれ 5/25 例 (20%)、7/25 例 (28%)、9/25 例 (36%)、5/25 例 (20%)、14/25 例 (56%) 及び 0/15 例 (0%) 並びに雌がそれぞれ 1/25 例 (4%)、0/25 例 (0%)、0/25 例 (4%)、1/25 例 (4%)、1/25 例 (4%) 及び 0/15 例 (0%) であった。

<sup>92)</sup> 平均発現率 (雌雄各 710 例) : 雄 15% (範囲 : 8～36%)、雌 1.8% (範囲 : 0～4%) (*Toxicol Pathol*, 41: 1137-1145, 2013)、他の動物種を用いた毒性試験において血管の損傷や凝固異常に関する所見は認められていないと考察されている。

## (11) 生殖発生毒性試験 (ASV)

ASV の生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス<sup>93)</sup> 及びウサギ<sup>94)</sup> における胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験成績が提出された。ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、一般状態及び肝重量に影響がみられたが、親動物の生殖能及び初期胚発生に影響は認められなかった。マウスにおける胚・胎児発生に関する試験では、母動物 1 例を一般状態悪化により安楽死させたが、催奇形性は認められなかった。ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物で副腎重量の増加、腹部膨満及び消化管の拡張がみられ、F1 出生児では生存率の低下、体重及び摂餌量の減少が認められた。なお、ASV はラットにおいて胎盤通過性及び乳汁への移行性が認められている（「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(7) 分布 (ASV)、4) 胎盤・胎児移行性及び (9) 排泄 (ASV)、2) 乳汁中排泄」の項参照）。

### 1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.1)

SD ラット（各群雌雄 25 例）に ASV 0（媒体）、50、200 及び 600mg/kg/日の用量で雄には交配 28 日前から剖検日まで、雌には交配前 14 日から妊娠 7 日目まで強制経口投与された。50mg/kg/日以上以上の群の雌雄で流産及び被毛の着色、雄では軟便が認められ、これらの変化には用量依存性<sup>95)</sup> が認められた。200mg/kg/日以上以上の群の雌雄で投与 2 週まで摂餌量減少、雌では妊娠 7 日の投与終了後に摂餌量及び肝重量の増加、600mg/kg/日群では雄で投与 1～8 日の体重減少及び投与期間中における体重増加量の低値、雌では軟便及び交配前期間（試験 1～11 日）及び試験 8～15 日に体重増加量の低値が認められた。なお、生殖機能や初期胚発生には ASV 投与による影響は認められなかった。

以上より、本試験の無毒性量は、親動物の一般毒性に対して 50mg/kg/日、親動物の生殖機能及び初期胚発生に対して 600mg/kg/日と判断されている。

### 2) 胚・胎児発生に関する試験

#### ① マウスにおける試験 (4.2.3.5.2.3)

妊娠 CD-1 マウス（各群 22 例）に ASV 0（媒体）、10、50、250 及び 500mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 15 日まで経口投与された。母動物については 500mg/kg/日群の 1/22 例を一般状態悪化（活動性低下、半眼、立毛、振戦及び呼吸数減少等）のため妊娠 7 日目に安楽死させた。剖検所見より一般状態悪化の原因は特定されなかったが、ASV 投与に関連した症状であると考察されている。その他、いずれの用量でも母動物及び胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。

以上より、本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 250mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 500mg/kg/日と判断されている。

<sup>93)</sup> 本試験に先行して実施した試験において、構造が類似した HCV プロテアーゼ阻害薬による胚・胎児毒性は、マウスでラットより高い感受性を示したため、胚・胎児試験のげっ歯類動物種としてマウスが選択された。

<sup>94)</sup> ウサギでは ASV の高い暴露量が得られなかったが、ウサギにおける暴露量（200mg/kg/日、AUC : 4.4µg・h/mL）は臨床推奨用量におけるヒトの暴露量（AUC : 3.69µg・h/mL）と同等以上（1.2 倍）であり、マウスでは高い暴露量が得られていることから、胚・胎児発生への影響は適切に評価されていると考察されている。

<sup>95)</sup> 200mg/kg/日以上以上の群では血漿中薬物濃度（AUC）は増加しなかったものの、一般状態、体重及び摂餌量への影響には用量依存性が認められており、600mg/kg/日群では消化管における未吸収の ASV の量が 200mg/kg/日群よりも大幅に多かったことに起因すると考察されている。

#### ② ウサギにおける試験 (4.2.3.5.2.4)

妊娠 NZW ウサギ (各群 22~32 例) に ASV 0 (媒体)、50、100 及び 200<sup>96)</sup> mg/kg/日の用量で、妊娠 7 日から 19 日まで経口投与された。いずれの用量でも母動物及び胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。

以上より、本試験の無毒性量は、母動物及び胚・胎児の発生に対して 200mg/kg/日と判断されている。

#### 3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.1)

妊娠 SD ラット (各群 25~30 例) に ASV 0 (媒体)、40、125 及び 400mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から哺育 20 日まで経口投与された。母動物については 125mg/kg/日以上群で腹部膨満、下顎部被毛の濡れ及び被毛の着色、副腎重量の増加、小腸及び大腸の肥厚、400mg/kg/日群では妊娠 6~21 日に体重増加抑制及び妊娠 21 日に体重の低値、妊娠期間中及び哺育 0~14 日に摂餌量の減少、小腸及び大腸の膨満が認められた。F1 出生児については、400mg/kg/日群で生後 14 日及び 21 日に生存率の低下、離乳前の皮温低下、消瘦及び胃内容物消失、出生時~生後 87 又は 125 日に体重増加抑制、生後 21 日~77 日に摂餌量の減少が認められた。いずれの用量でも出生児生存率、同腹児数、行動、雌の性成熟齢、性周期、生殖能に ASV 投与による影響は認められなかった。

以上より、本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 40mg/kg/日、F1 出生時の発達に対して 125mg/kg/日、F1 出生児の生殖能に対して 400mg/kg/日と判断されている。

### (12) その他の毒性試験 (ASV)

#### 1) 光毒性試験

ASV は波長 290~700nm の領域の光線を吸収するため、光毒性試験が実施された。

#### ① Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いるニュートラルレッド取り込み試験 (4.2.3.7.7.1)

ASV (試験 1 : 0.2~65.0mg/L、試験 2 : 0.11~65.0<sup>97)</sup> mg/L) で処理した Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞に対し、UVA 照射 (5J/cm<sup>2</sup> で 2.5 時間) 又は非照射時の細胞生存率をニュートラルレッド取り込み法により測定された結果、試験 1 及び 2 において、UVA 照射時・非照射時のいずれも ASV により細胞生存率が低下し、UVA 照射時の IC<sub>50</sub> は、それぞれ 0.46 及び 0.40mg/L、UVA 非照射時の IC<sub>50</sub> は、それぞれ 21.3 及び 24.2mg/L であった。以上より、UVA 照射下で Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞の生存率が非照射時より低下したことから、ASV は光毒性を有する可能性があると判断された。

#### ② Long Evans 有色ラットの眼及び皮膚における単回経口投与光毒性試験 (4.2.3.7.7.2)

Long-Evans 有色ラット (各群雄 5 例) に ASV 0、60、325 及び 600mg/kg を単回経口投与し、投与 4 時間後に UVA 照射 (6.5kw、30 分間、波長 290~790nm) した後、1、4、24、48 及び 72 時間に背部皮膚が観察され、投与 3 日後に眼球が眼科学的及び病理組織学的に検査された結果、ASV 投与後の UVA 照射に関連した皮膚反応及び眼球に影響は認められなかった。以上より、有色ラットにおいて ASV は光毒性を発現しないと判断された<sup>79)</sup>。なお、当該試験で光毒性がみられなかった最高

<sup>96)</sup> 高用量は ASV の媒体に対する溶解性に基づく投与可能最大量及び試験実施施設で推奨されるウサギにおける PEG-400 の最大 1 日投与量に基づき設定された。

<sup>97)</sup> ASV の溶媒 (1%DMSO リン酸緩衝生理食塩水) に対する最大溶解度

用量 600mg/kg ( $C_{\max}$  : 115 $\mu$ g/mL) と臨床推奨用量 (100mg 1 日 2 回) における定常状態のヒト暴露量 ( $C_{\max}$  : 0.419 $\mu$ g/mL) との比は 274 倍であった。

## <審査の概略>

### (1) 胚・胎児への影響について (DCV)

機構は、胚・胎児毒性試験において、胎児の全身に奇形、骨格異常及び骨格変異の発現頻度が増加したことから、発現機序及び母体毒性との関連性、ヒトへの外挿性、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への注意喚起、並びに妊娠可能な女性に対するリスク管理について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 奇形、骨格異常及び骨格変異等の発現機序及び母体毒性との関連性について、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験（「<提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験 (DCV)、2) 胚・胎児発生に関する試験、①ラットにおける試験及び②ウサギにおける試験」の項参照）において認められた奇形及び骨格変異等の原因は明らかでないが、奇形、骨格異常及び骨格変異は母体毒性の存在下のみで認められたことから、いずれも非特異的な影響によるものであり、選択的な発生毒性はみられなかったと考える。なお、ウサギ胚・胎児発生に関する試験において DCV 投与に起因する母体毒性がみられない 40/20mg/kg/日群で認められた骨格変異の総発現数の増加は、DCV 投与に関連したものと考えられるが、胎児の骨格変異は通常認められる所見であり、出生後に回復し長期に影響を及ぼす変化ではないと判断したことから、有害所見とは判断しなかった。
- ヒトへの外挿性について、ラット及びウサギで認められた奇形及びラットで認められた骨格異常はいずれも母体毒性の存在下でのみ発生し、DCV の臨床推奨用量を投与したヒトにおいて臨床的に意義のある毒性はみられていないことから、ヒトにおいて奇形及び骨格異常が発生する可能性は低いと考える。
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への注意喚起について、ラット胚・胎児発生に関する試験で母動物及び胎児発生の双方に影響が認められなかった無毒性量 (50mg/kg/日) における暴露量 ( $AUC$  : 70.1 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL) は、ヒトに臨床推奨用量を投与したときの  $AUC$  の 4.6 倍であり、ヒト  $AUC$  の 4.6 倍を超える  $AUC$  で母体及び胎児に影響がみられていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人へは安全性を考慮して DCV を投与しないことが望ましいと考える。一方で、DCV は選択的な発生毒性物質ではなく、胎児発生に影響が認められた用量 (200mg/kg/日) における暴露量 ( $AUC$  : 375 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL) は、ヒトに臨床推奨用量を投与したときの  $AUC$  の 25 倍であり、毒性発現量は 4.6 倍を超え 25 倍までの間と推定されることから、妊婦への投与を禁忌とするまでの危険性はないと考える。なお、妊婦では大抵の場合、産後及び授乳終了まで HCV 治療の延期が可能であるため、妊娠中の DCV の使用は想定していない。
- 妊娠可能な女性に対するリスク管理について、妊娠可能な女性に DCV を投与する場合は、投与期間中及び投与終了後の 5 週間<sup>98)</sup> の避妊期間を設定することとする。なお、DCV 投与開始前の妊娠検査の実施について、DCV は妊婦及び妊娠している可能性のある婦人に対して禁忌と考えていないため、添付文書に記載して必須とする必要はないと考える。

<sup>98)</sup> DCV の消失半減期の 5 倍 (95%以上が消失すると推測される期間) である 5 日間及び排卵周期の 30 日間の合計。

機構は、以下のように考える。

胚・胎児毒性試験を実施したいずれの動物種においても発現機序不明の胎児における奇形等の影響が認められており、母体毒性の影響が強くない用量においても発現がみられること、その発現部位はラットにおいて脳、頭蓋及び四肢を含む全身に及ぶこと、奇形が認められなかった暴露量と申請用法・用量でのヒトでの暴露量の比（AUC で 4.6 倍）では十分な安全域が得られていないと考えることを踏まえると、DCV を妊婦及び妊娠している可能性のある患者に投与した際に催奇形性作用を含む発生毒性を誘発するリスクは否定できないと考える。また、骨格変異については、ウサギでは明らかな母体毒性がみられない低用量から頭蓋骨及び椎骨等において変異の総発現数に有意な増加が認められ、DCV 投与による影響の可能性は否定できないこと、回復性及び胎児の成長に対する影響は確認されていないことを踏まえると、ヒトにおける安全性上の懸念となる可能性は完全には否定できないと考える。さらに、C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変は、妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対しては出産から授乳終了後まで治療を延期することは可能であり、催奇形性のリスクを有する DCV を投与する有益性が危険性を上回ると判断される状況は想定し難いこと、これらの患者へ投与した際の臨床上的安全性は推論し難いこと等を踏まえると、妊婦及び妊娠している可能性のある婦人に対する DCV の投与は禁忌とすべきと考える。また、妊娠可能な女性に対しては、治療開始前に妊娠検査を実施し、妊娠中でないことの確認を行う必要があると考える。

なお、妊娠可能な女性に対して避妊期間を設定することについて、申請者の対応は妥当であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## (2) 骨髄への影響について (DCV)

機構は、イヌ及びサル of 反復投与毒性試験において骨髄への影響が認められたことから、ヒトへの外挿性、並びに患者の免疫機能及び感染症等に対する抵抗性に影響を与える可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

イヌでは循環血中の赤血球系及び顆粒球系細胞の減少を伴う骨髄細胞数の顕著な減少が認められた。イヌにおける骨髄毒性はヒトに臨床推奨用量を投与したときの AUC の 9.7 倍以上で発現したが、臨床試験においては現時点までに血液学的検査パラメータに臨床的意義のある変化は認められず、免疫反応の変化を示唆する徴候（感染症の増加等）も認められていない。

サルでは 4 カ月投与毒性試験で骨髄に対する影響（リンパ球性過形成）がヒトに臨床推奨用量を投与したときの AUC の 1.5 倍以上で発現したが、雄のみで認められた変化であり、雌では同程度の暴露量で変化は認められなかったこと、当該変化に関連した臨床検査所見は認められていないこと、サル 1 カ月及び 9 カ月投与毒性試験では骨髄に明らかな影響が認められなかったこと、サルの骨髄では自然発生性病変としてリンパ系細胞過形成が生じる得ることが報告<sup>99)</sup>、<sup>100)</sup> されており、生理的な変動として発現した可能性も考えられること等から、サル 4 カ月投与毒性試験で認められた骨髄病変は毒性学的意義の低い所見と考える。

DCV 及び ASV を併用投与した国内臨床試験〔国内第Ⅱ相試験（AI447017 試験）及び国内第Ⅲ相試

<sup>99)</sup> Sato J, Doi T et al, *J Toxicol Pathol*, 25: 63-101, 2012

<sup>100)</sup> Chamanza R et al, *Toxicol Pathol*, 38: 642-657, 2010

験（AI447026 試験）の統合解析]において、投与期間中の血液学的検査値はおおむね正常であり、異常値の大部分は Grade 1 又は Grade 2 であった<sup>101)</sup>。また、DCV 又はプラセボを PegIFN $\alpha$ /RBV と併用した国内臨床試験（AI444021 及び AI444022 試験）において、血液学的検査値異常又は感染症の発現割合に関し、DCV+PegIFN $\alpha$ /RBV 併用投与被験者とプラセボ+ PegIFN $\alpha$ /RBV 投与被験者の間に差はみられず<sup>102)</sup>、既知の PegIFN $\alpha$ /RBV の安全性プロファイルと同様であった。以上より、DCV の投与と骨髄毒性（血液学的検査値異常）との因果関係を示唆する所見は臨床試験では認められておらず、非臨床試験の所見は臨床試験では確認されなかった。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験成績における申請者の考察は理解できるものであること、臨床試験において DCV の骨髄への影響は示唆されていないことから、現時点では骨髄への影響について特段の懸念はないと考える。ただし、イヌの反復投与毒性試験では DCV 投与に起因する骨髄毒性が確認されていること、国内外において臨床使用経験は限られていることから、今後骨髄への影響が認められた際には医療現場に情報提供すべきであると考えます。

### (3) 副腎への影響について (DCV)

機構は、ラット及びサル反復投与毒性試験において副腎への影響が認められたことから、発現機序、視床下部－下垂体－副腎系を介してヒトのホルモンバランスに影響を与える可能性及びヒトへの外挿性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラット及びサルでみられた副腎の変化について、その詳細な発現機序は明らかではないものの、以下の点から DCV の臨床使用における懸念となる可能性は低いと考える。

- 副腎の機能不全や副腎への直接的な毒性を示す所見はいずれの動物種でも認められていないこと
- ラットにおける尿中コルチコステロン濃度の増加は副腎の肥大に一致し、モニター可能な機能的反応であること
- ラットでは最長 6 カ月間、サルでは最長 9 カ月間の投与で副腎の変化に進行は認められず、休薬により回復したこと
- マウス 6 カ月間及びラット 2 年間がん原性試験で副腎及びその他の組織<sup>103)</sup>に腫瘍発生を示唆する所見は認められていないこと
- 形態学的に実験動物で認められる適応性のストレス性反応<sup>104)</sup>と類似していること

<sup>101)</sup> 血液学的検査値（ヘモグロビン、血小板数、白血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数及び INR）において、1%超で認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値異常は、ヘモグロビン減少 2.7%、リンパ球絶対数減少 2.7%及び血小板数減少 1.6%であった。

<sup>102)</sup> Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、リンパ球絶対数減少（DCV+pegIFN $\alpha$ /RBV 群 33.3%及びプラセボ+pegIFN $\alpha$ /RBV 群 43.8%、以下同順）及び好中球絶対数の減少（19.4%、37.5%）、ヘモグロビン減少（11.1%、6.3%）及び白血球数減少（11.1%、25.0%）であった。また、感染症及び寄生虫症（SOC）の発現割合は、DCV+pegIFN $\alpha$ /RBV 群 50.0%及びプラセボ+pegIFN $\alpha$ /RBV 群 50.0%であった。

<sup>103)</sup> 中枢神経系への影響を示唆する所見が認められないことは、ラット分布試験において DCV の脳への移行性が低かったこと（「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(2) 分布、1) ラットにおける単回経口投与時の組織分布」の項参照）から裏付けられると説明されている。

<sup>104)</sup> ラットで認められた副腎重量の増加、腫大、皮質索状帯又は網状帯細胞の肥大、細胞質空胞の変化、尿中コルチコステロン濃度の増加は適応性のストレス性反応に類似していると説明されている。また、サルで認められた副腎皮質細胞の空胞減少は、コレステロール又はコレステロールエステルの細胞内貯蔵の減少によるもので、当該変化は副腎皮質刺激ホルモンの刺激に対する反応であることが知られており（*J Lipid Res*, 19: 570-577, 1978、*Braz J Med Biol Res*, 37: 193-199, 2004）、ストレスに関連した変化であると説明されている。

- DCV の臨床用量を 14 日間投与したヒトの 24 時間蓄尿で尿中コルチゾール値はほとんどの被験者で基準範囲内であり（海外第 I 相試験：AI444003 試験及び国内第 I 相試験：AI444007 試験）、ASV と併用投与した試験（AI447028 試験）においても、24 時間尿の尿中コルチゾール値は基準範囲内であったこと

機構は、副腎に対する影響について、以下のように考える。

臨床試験において副腎への影響は示唆されていないことから、現時点では副腎への影響について特段の懸念はないと考える。ただし、ラット及びサルにおいて、ストレスに反応性を示すパラメータ又は臓器・組織（一般状態、体重及び摂餌量並びに胸腺、脾臓及び副生殖器等<sup>105)</sup>）に明らかな影響が認められない状態においても副腎に対する影響が低用量から用量依存的に認められており、DCV の副腎に対する直接的な影響である可能性も完全には否定できないこと、及び国内外において臨床使用経験は限られていることから、今後副腎への影響が認められた際には医療現場に情報提供すべきであると考ええる。

#### (4) DCV 及び ASV の併用投与による毒性への影響について

機構は、ラット及びサルの併用投与毒性試験において、白血球系細胞の減少又は腸管の炎症及び壊死性変化が認められたことから、併用投与による影響の可能性及び消化管に腸炎等の基礎疾患を有する患者に対する併用投与時の安全性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラット 1 カ月間併用投与毒性試験（「＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験、7）併用投与毒性試験、①ラット 1 カ月間併用経口投与毒性試験」の項参照）でみられたリンパ球及び好塩基球数の減少と DCV 及び ASV（それぞれヒト AUC の 2.3 倍及び 11 倍）の併用投与との関連は否定できないが、これらの変化に関連した一般状態の変化や器質的变化は認められず、サルに DCV 及び ASV（それぞれヒト AUC の 2.4 倍及び 18 倍）を併用投与した 1 カ月間併用投与毒性試験及び 3 カ月間併用投与毒性試験（「＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験、7）併用投与毒性試験、②サル 1 カ月間併用経口投与毒性試験及び③サル 3 カ月間併用経口投与毒性試験」の項参照）において同様の変化が認められなかったことから、毒性学的意義の低い所見と考えられる。臨床試験では、現時点において DCV 及び ASV それぞれの PegIFN/RBV との併用投与並びに DCV+ASV 併用投与において臨床的に意義のある血液学的所見は認められていない。

サル 1 カ月間併用投与毒性試験で認められた腸管の炎症性及び壊死性病変については、DCV 及び ASV の各単剤による毒性試験では認められず、その発現機序は明らかではないが、ASV 単剤による毒性試験では消化管への影響がラット及びイヌで認められたことから、ASV に関連した変化と考える。しかしながら、これらの所見はヒトに臨床推奨用量を投与したときの AUC の約 18 倍に相当する用量でみられた変化であり、カニクイザルの自然発生性の変化として報告されている消化管の炎症<sup>106)</sup>、<sup>107)</sup>の所見と類似していること、サル 3 カ月間併用投与毒性試験ではヒトに臨床推奨用量を投与したときの AUC の 6 倍に相当する用量で消化管の変化は認められなかったことから、毒性学的意義の低い所見と考える。なお、本試験ではストレスに関連することが知られている副腎皮質網状帯の肥大、副腎皮質

<sup>105)</sup> *Toxicol Pathol*, 41(4): 560-614, 2013

<sup>106)</sup> Reindel RJF et al, *Vet Pathol*, 36:1-13, 1999

<sup>107)</sup> Chamanza R et al, *Toxicol Pathol*, 38: 624-657, 2010

索状帯の空胞減少及び胸腺のリンパ球減少が認められていることから、対照群の雌 1 例でも認められた腸管のごく軽微な炎症性及び壊死性病変の発現頻度が高用量群で増加した一因として、ストレスが関与している可能性があると考える。

また、DCV 及び ASV を併用投与した国内臨床試験〔国内第Ⅱ相試験（AI447017 試験）及び国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）の統合解析〕では、投与中に下痢が 9.8%（25/255 例）、悪心が 5.9%（15/255 例）、嘔吐が 2.4%（6/255 例）及び上腹部痛が 2.7%（7/255 例）に認められ、胃腸障害<sup>108)</sup>の発現頻度は、7.8%（20/255 例）であった。すべての事象は、Grade1 又は 2 であり、重篤又は中止に至った胃腸障害は認められなかった。さらに、国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）において、胃腸炎と関連する既往歴又は合併症を有する被験者に対して臨床的に意義のある胃腸障害の悪化は認められなかったことから<sup>109)</sup>、急性又は慢性胃腸炎患者での DCV+ASV 併用投与の安全性及び有効性は確立されていないが、ヒトでの消化管毒性のリスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験成績における申請者の考察は理解できるものであること、臨床試験において骨髄及び消化管への影響は示唆されていないことから、現時点では併用投与時のこれらの影響について特段の懸念はないと考える。ただし、DCV の毒性試験では骨髄への影響が認められたこと、ASV の毒性試験では消化管への影響が認められたこと、また国内外において臨床使用経験は限られていることから、今後骨髄及び消化管への影響が認められた際には医療現場に情報提供すべきであると考える。

#### 4. 臨床に関する資料

##### （i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

##### <提出された資料の概略>

本申請に際し、ダクラタスビル塩酸塩（以下、「DCV」）に関する生物薬剤学試験として、外国人健康成人を対象とした臨床試験 3 試験<sup>110)</sup>、アスナプレビル（以下、「ASV」）に関する生物薬剤学試験として、外国人健康成人を対象とした臨床試験 4 試験の成績が提出された。本項においては、DCV では第Ⅲ相用錠剤、ASV では軟カプセルに関する生物薬剤学試験を中心に記載する。DCV の用量及び薬物動態パラメータは、ダクラタスビルとしての量及び薬物動態パラメータで示している。

ヒト血漿中、尿中及びタンパク結合試料中の DCV 及び ASV 濃度測定には LC/MS/MS（定量下限は、血漿、尿中 DCV、尿中 ASV 及びタンパク結合試料において、それぞれ 0.05～2.0ng/mL、1.0ng/mL、5.0ng/mL、及び 0.05ng/mL）が用いられた。

DCV について、開発初期に実施した第Ⅰ相試験では液剤及び即放性カプセル剤、その他の第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験では\*A法による第Ⅱ相用錠剤、第Ⅲ相試験では DCV の含有率を第Ⅱ相用錠剤より■させた第Ⅲ相用錠剤が使用され、第Ⅲ相用錠剤が市販予定製剤とされた。ASV について、開発初期に実施した第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において、即放性フィルムコーティング錠（以下、「ASV 錠」）、懸濁液、溶液及び硬ゼラチンカプセル（以下、「ASV 硬カプセル」）が使用されたが、これらの製剤で頭

<sup>108)</sup> 悪心、嘔吐及び食欲不振

<sup>109)</sup> 胃腸炎と関連する既往歴又は合併症を有する被験者 111 例において、治験薬の投与中に下痢が 13.5%（15/111 例）、悪心が 5.4%（6/111 例）、嘔吐が 2.7%（3/111 例）、腹部痛が 5.4%（6/111 例）に認められたが、いずれも Grade 1 であった。

<sup>110)</sup> DCV の生物薬剤学試験として提出されたプロトンポンプ阻害薬併用試験（AI444024 試験）は、「（ii）臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略>（5）薬物相互作用の検討」の項に記載。

著な食事の影響が認められたことから、第Ⅲ相試験においては、食事の影響を軽減し、BA を改善した ASV 軟カプセルが使用され、市販予定製剤とされた。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは幾何平均で示している。

## (1) DCV 単独投与

### 1) 相対的 BA 及び食事の影響試験 (5.3.1.1.2 : AI444039 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人男女(薬物動態評価例数 23 例)を対象に、DCV 第Ⅱ相用錠剤に対する DCV 第Ⅲ相用錠剤の相対的 BA 及び食事の影響の検討を目的とした、4 処置 4 期クロスオーバー試験が実施された<sup>111)</sup>。結果は表 26 のとおりであり、第Ⅱ相用錠剤と第Ⅲ相錠剤の BA は同程度であった。食事の影響については、高脂肪食摂取後では暴露量の低下が認められたが、低脂肪食摂取後では空腹時の BA と同程度であった。

表 26 第Ⅱ相用錠剤及び第Ⅲ相用錠剤 (DCV 60mg) 投与時の薬物動態パラメータの比較

投与群	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng・h/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (h)	調整幾何平均比 [90%信頼区間]	
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
第Ⅱ相用錠剤 空腹時	22	1474 (33)	15493 (39)	1.0 [1.0, 4.0]	14.5 ± 4.03	-	-
第Ⅲ相用錠剤 空腹時	22	1477 (38)	15412 (39)	1.0 [1.0, 4.0]	14.1 ± 2.79	(第Ⅲ相用錠剤空腹時/第Ⅱ相用錠剤空腹時)	
						1.00 [0.92, 1.09]	1.00 [0.95, 1.04]
第Ⅲ相用錠剤 高脂肪食後	23	1066 (30)	11931 (38)	1.5 [1.0, 4.0]	15.0 ± 3.96	(第Ⅲ相用錠剤高脂肪食後/第Ⅲ相用錠剤空腹時)	
						0.72 [0.66, 0.79]	0.77 [0.73, 0.80]
第Ⅲ相用錠剤 低脂肪食後	23	1438 (25)	15502 (35)	2.0 [1.0, 4.0]	14.5 ± 3.50	(第Ⅲ相用錠剤低脂肪食後/第Ⅲ相用錠剤空腹時)	
						0.97 [0.89, 1.06]	1.00 [0.95, 1.05]

幾何平均 (CV%)

C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、AUC<sub>inf</sub> : 投与開始から無限大時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積、t<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間

t<sub>1/2</sub> : 消失半減期

a) 中央値 [範囲]、b) 平均値 ± 標準偏差

### 2) 経口投与時の絶対的 BA 試験 (5.3.1.1.3 : AI444044 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人男女(薬物動態評価例数 8 例)を対象に、DCV 60mg を単回経口投与及び DCV の <sup>13</sup>C 及び <sup>15</sup>N 標識体を 100μg 単回静脈内投与した際の DCV 経口投与時の絶対的 BA が検討され、絶対的 BA [90%信頼区間] は 67.0 [56.2, 79.8] %であった。なお、DCV の <sup>13</sup>C 及び <sup>15</sup>N 標識体を 100μg 単回静脈内投与した際の V<sub>ss</sub> (平均値) は 47.1L、CL は 4.24L/h であった。

## (2) ASV 単独投与

### 1) 相対的 BA 及び食事の影響試験 (5.3.1.1.2 : AI447024 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.1.1.4 : AI447043 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人男女(薬物動態評価例数 35 例)を対象に、ASV 錠 200mg を標準食 (36%脂肪/423kcal) 摂取後に単回経口投与、並びに ASV 軟カプセル 200mg を空腹時又は標準食摂取後に単回経口投与し

<sup>111)</sup> 実施された処置は以下のとおりであり、各投与期の間には少なくとも 4 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

- 処置 A : DCV 第Ⅱ相用錠剤 60mg 空腹時単回投与
- 処置 B : DCV 第Ⅲ相用錠剤 60mg 空腹時単回投与
- 処置 C : DCV 第Ⅲ相用錠剤 60mg 高脂肪食 (52%脂肪/951kcal) 摂取後単回投与
- 処置 D : DCV 第Ⅲ相用錠剤 60mg 低脂肪食 (15%脂肪/277kcal) 摂取後単回投与

た際の相対的 BA の検討を主な目的とした 8 処置 5 期クロスオーバー試験が実施された<sup>112)</sup>。第Ⅱ相用 ASV 錠の食後投与時、並びに ASV 軟カプセルの空腹時及び食後投与時における薬物動態パラメータは、表 27 のとおりであり、ASV 軟カプセルは空腹時投与及び食後投与のいずれにおいても、ASV 錠食後投与時よりも BA は高かった。食事の影響について、ASV 軟カプセルは食後投与により、 $t_{max}$  の短縮及び暴露量の増加が認められたが、ASV 錠の食事の影響<sup>113)</sup> よりも小さいことが示された。また、ASV 軟カプセルにおいて、高脂肪食による食事の影響は、標準食による食事の影響と同程度であった<sup>114)</sup>。

表 27 ASV 錠及び ASV 軟カプセル (ASV 200mg) 投与時の薬物動態パラメータの比較

投与群	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	$t_{1/2}^{b)}$ (h)	調整幾何平均比 [90%信頼区間]	
						$C_{max}$	$AUC_{inf}$
ASV 錠 標準食後	33	62.3 (123)	476 (74)	4.0 [1.5, 8.0]	11.6 ± 6.18	-	-
ASV 軟カプセル 空腹時	19	252 (98)	1059 (71)	3.0 [1.0, 4.0]	12.0 ± 6.26	(軟カプセル空腹時/錠剤食後)	
						4.09 [3.08, 5.43]	2.23 [1.86, 2.67]
ASV 軟カプセル 標準食後	19	287 (51)	1060 (36)	1.5 [1.0, 4.0]	10.4 ± 4.86	(軟カプセル食後/錠剤食後)	
						5.36 [4.03, 7.12]	2.60 [2.17, 3.12]
						(軟カプセル食後/軟カプセル空腹時)	
						1.31 [0.95, 1.82]	1.17 [0.95, 1.44]

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]、b) 平均値 ± 標準偏差

## 2) 経口投与時の絶対的 BA 試験 (5.3.1.1.3 : AI447027 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 10 例) を対象に、ASV 軟カプセル 100mg を単回経口投与及び ASV の  $^{14}C$  標識体を 100 $\mu$ g 単回静脈内投与した際の軟カプセル経口投与時の絶対的 BA が検討され、絶対的 BA [90%信頼区間] は 9.3 [7.0, 12.5] %であった。ASV の  $^{14}C$  標識体を単回静脈内投与した際の  $V_{ss}$  (平均値) は 194L、CL は 49.5L/h であった。

## <審査の概略>

### (1) ASV 錠投与時及び ASV 軟カプセル投与時の薬物動態パラメータについて

申請者は、ASV 錠 200mg BID に相当する ASV 軟カプセルの用法・用量として、100mg BID を選択した理由について、以下のように説明した。

AI447024 試験において ASV 軟カプセル 200mg 単回投与時の AUC が ASV 錠 200mg 単回投与時の約 2 倍であった (「<提出された資料の概略> (2) ASV 単独投与、1) 相対的 BA 及び食事の影響試験」

<sup>112)</sup> 実施された処置は以下のとおりであり、各投与期の間には 5 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

- ・処置 A : \*A法 による ASV 錠を標準食の摂取後に投与
- ・処置 B : \*原薬1 の\*B法 による錠剤を空腹時投与
- ・処置 C : \*原薬2 の\*B法 による錠剤を空腹時投与
- ・処置 D : \*原薬2 の\*B法 による錠剤を標準食の摂取後に投与
- ・処置 E : ASV の 錠を空腹時投与
- ・処置 F : ASV の 錠を標準食摂取後に投与
- ・処置 G : ASV 軟カプセルを空腹時投与
- ・処置 H : ASV 軟カプセルを標準食摂取後に投与

<sup>113)</sup> ASV 錠を高脂肪食 (51%脂肪/1038kcal) 摂取後に単回経口投与した際の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は、空腹時投与と比較して、それぞれ 29.6 及び 11.5 倍に増加した (CTD5.3.1.1.1、AI447008 試験)。

<sup>114)</sup> 外国人健康成人男女 28 例を対象に、ASV 軟カプセル 100mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータに及ぼす高脂肪食 (52%脂肪/951kcal) の影響を検討することを目的とした 2 期クロスオーバー試験において、空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の調整幾何平均比 [90%信頼区間] は 1.34 [1.08, 1.66] 及び 1.20 [1.07, 1.34] であった。また、高脂肪食摂取後投与において  $t_{max}$  の短縮が認められた。

の項参照)。ASV 軟カプセルの暴露量について、線形性を示すと仮定した上で、ASV 軟カプセル 200mg 投与時の暴露量を半分とし、ASV 錠 200mg 投与時の暴露量と比較すると、 $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の調整幾何平均比 [90%信頼区間] は、それぞれ 2.68 [2.02, 3.56] 及び 1.30 [1.09, 1.56] となり、ASV 軟カプセル 100mg を投与した場合、ASV 錠 200mg 投与時と比較して  $C_{max}$  は高いが、 $AUC_{inf}$  はほぼ同程度になると予測され、ASV 軟カプセル 100mg BID を第Ⅲ相試験の用法・用量として設定した。

機構は、ASV 軟カプセル投与時の暴露量は用量比を上回る増加が認められたことから (AI447030 試験、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (2) 健康成人における検討、2) ASV 単独投与」の項参照)、ASV 錠 200mg BID 投与時と ASV 軟カプセル 100mg BID 投与時の実際の薬物動態パラメータを比較した上で、暴露量の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本人 C 型慢性肝炎患者に ASV 錠を 200mg BID 及び ASV 軟カプセルを 100mg BID にて経口投与した際の薬物動態パラメータ<sup>115)</sup> は、 $C_{max}$  でそれぞれ 711 及び 647ng/mL、投与 12 時間後の血漿中濃度 (以下、「 $C_{min}$ 」) でそれぞれ 65.7 及び 31.3ng/mL、 $t_{max}$  (中央値) でそれぞれ 4.0 及び 2.0 時間、投与間隔の AUC (以下、「 $AUC_{tau}$ 」) でそれぞれ 2947 及び 2155ng・h/mL であった。ASV 軟カプセル 100mg BID 投与時の  $C_{max}$  は線形性に基づいた予想よりも低いものであり、ASV 軟カプセル 100mg BID 投与時の暴露量は ASV 錠 200mg BID 投与時の暴露量と同程度であった。なお、ASV 軟カプセル投与時の薬物動態が非線形を示す要因は、投与量の増加による腸内への排泄過程又は肝取り込みの飽和によるものと考えられた。

機構は、以下のように考える。

ASV 軟カプセルの暴露量について、薬物動態が線形性を示すとした用量設定時の仮定は成立しないものであった。一方、日本人 C 型慢性肝炎患者に ASV 錠 200mg BID 又は ASV 軟カプセル 100mg BID を投与した際の薬物動態パラメータについて、ASV 錠 200mg BID 投与時と ASV 軟カプセル 100mg BID 投与時の暴露量は、ほぼ同程度であることから、国内第Ⅲ相試験 (AI447026 試験) の ASV の用法・用量を ASV 軟カプセルの 100mg BID と設定したとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。なお、ASV の用法・用量については、臨床試験成績を踏まえて、判断することとしたい (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (4) 用法・用量について」の項参照)。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請に際し、DCV 単独投与時の薬物動態を評価した試験として、国内第Ⅰ相試験 2 試験 (薬物相互作用試験 1 試験を含む)、海外第Ⅰ相試験 20 試験 (薬物相互作用試験 15 試験を含む)、国内第Ⅱ相試験 2 試験及び海外第Ⅱ相試験 5 試験の成績が提出された。ASV 単独投与時の薬物動態を評価した試験として、国内第Ⅰ相試験 1 試験、海外第Ⅰ相試験 16 試験 (薬物相互作用試験 10 試験を含む) 及び海外第Ⅱ相試験 2 試験の成績が提出された。また、DCV 及び ASV 併用投与時の薬物動態を評価した試験として、海外第Ⅰ相試験 3 試験 (薬物相互作用試験 2 試験を含む)、国内第Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅱ相試験 1 試験、国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績の他、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の母集団薬物動態 (以下、

<sup>115)</sup> AI447017 試験 (ASV 錠投与) 及び AI447026 試験 (ASV 軟カプセル投与) における薬物動態パラメータ (「(ii) 臨床薬理試験の概要、<提出された資料の概略> (3) C 型慢性肝炎患者における検討、3) DCV 及び ASV 併用投与」の項参照)。

「PPK」) 解析及び暴露一応答 (以下、「E-R」) 解析の結果が提出された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは、幾何平均で示しており、DCV の用量及び薬物動態パラメータは、ダクラタスビルとしての量及び薬物動態パラメータで示している。

## (1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

DCV 及び ASV について、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験として、ヒト血清又は血漿タンパク結合に関する試験、ヒト肝ミクロソーム、初代培養肝細胞及びヒト CYP 発現系酵素を用いた *in vitro* 代謝試験、ヒト肝ミクロソーム又は初代培養肝細胞を用いた代謝酵素阻害及び誘導試験が実施された (試験成績の概要は「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略>

(2) 分布 (DCV)、(3) 代謝 (DCV)、(5) 薬物動態学的薬物相互作用 (DCV)、(7) 分布 (ASV)、(8) 代謝 (ASV) 及び (10) 薬物動態学的薬物相互作用 (ASV)」の項参照)。

## (2) 健康成人における検討

### 1) DCV 単独投与

#### ① 日本人健康成人を対象とした第 I 相単回・反復投与試験 (5.3.3.1.4 : AI444007 試験<20 年 月 ~20 年 月>)

日本人健康成人男性 [薬物動態評価例数 48 例 (各群 6 例)] を対象に、DCV 液剤 1、10、50、100 及び 200mg を空腹時に単回経口投与、並びに、DCV カプセル 1、10 及び 100mg QD を空腹時に 14 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は表 28 のとおりであり、DCV の  $C_{max}$  及び AUC は単回投与では用量に比例して増加し、反復投与では用量比をやや上回って増加した。血漿中濃度の消失相は多相性を示し、 $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  の累積係数は、それぞれ 1.22~1.36 及び 1.36~1.55 であった。また、トラフ値より、投与開始 4 日から 5 日目までにおおむね定常状態に到達すると考えられた。

表 28 DCV を単回又は反復経口投与した際の薬物動態パラメータ (日本人健康成人)

	投与量	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC^a)$ (ng·h/mL)	CL/F (mL/min)	$t_{1/2}^{b)}$ (h)
液剤 単回投与	1mg	6	18.7 (19)	171 (18)	97.7 (19)	$10.2 \pm 1.1$
	10mg	6	207 (15)	1811 (20)	92.0 (22)	$9.1 \pm 0.9$
	50mg	6	1090 (21)	10509 (19)	79.3 (21)	$9.3 \pm 0.8$
	100mg	6	1864 (19)	20912 (21)	79.7 (20)	$8.8 \pm 0.5$
	200mg	6	2929 (24)	34030 (25)	98.0 (29)	$10.1 \pm 3.7$
カプセル 反復投与 14 日目	1mg QD	6	13.2 (49)	111 (34)	150.3 (36)	$16.1 \pm 8.9^c)$
	10mg QD	6	226 (24)	1760 (29)	94.7 (27)	$16.8 \pm 9.4^c)$
	100mg QD	6	1853 (23)	17115 (30)	97.4 (25)	$12.8 \pm 4.0^c)$

幾何平均 (CV%)、CL/F : 経口クリアランス

a) 単回投与は  $AUC_{inf}$ 、反復投与は  $AUC_{tau}$ 、b) 平均値  $\pm$  標準偏差、c) 累積係数から算出

#### ② 外国人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験及び反復投与試験 (5.3.3.1.1 : AI444001 試験<20 年 月 ~20 年 月>、5.3.3.1.2 : AI444003 試験<20 年 月 ~20 年 月>)

外国人健康成人男女 [薬物動態評価例数 36 例 (各群 6 例)] を対象に、DCV 液剤 1、10、25、50、100 及び 200mg を空腹時に単回経口投与 (AI444001 試験)、並びに、外国人健康成人男女 [薬物動態評価例数 24 例 (各群 6 例)] を対象に、DCV カプセル 1、10、30 及び 60mg QD<sup>116)</sup> を空腹

<sup>116)</sup> 当初の計画では 100mg まで検討される予定であったが、他の試験で DCV の開発継続に必要なデータが得られたと判断されたため、本試験は 60mg 投与群までで中止された。

時に 14 日間反復経口投与（AI444003 試験）した際の薬物動態がそれぞれ検討された。反復投与時の投与 14 日目の薬物動態パラメータは表 29 のとおりであり、 $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  は用量比を上回って増加した。血漿中濃度の消失相は多相性を示し、 $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  の累積係数は、それぞれ 0.88～1.22 及び 1.04～1.37 であった。また、トラフ値より、投与開始 3 日から 5 日目までに定常状態に到達すると考えられた。なお、単回投与時の DCV の  $C_{max}$  及び  $AUC$  は用量に比例して増加した。

表 29 DCV を反復経口投与した際の薬物動態パラメータ（外国人健康成人）

投与量	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{tau}$ (ng・h/mL)	CL/F (mL/min)	$t_{1/2}$ <sup>a)</sup> (h)
1mg QD	6	16.0 (22)	125 (22)	133 (26)	12.7 ± 3.9
10mg QD	6	257 (29)	2454 (29)	67.9 (41)	13.1 ± 2.6
30mg QD	5	734 (30)	6275 (39)	79.7 (44)	14.9 ± 4.1
60mg QD	6	1582 (37)	15666 (47)	63.8 (39)	13.9 ± 3.7

幾何平均 (CV%)

a) 平均値 ± 標準偏差

### ③ 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験（5.3.3.1.3 : AI444006 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、DCV の  $^{14}C$  標識体溶液 25mg を空腹時に単回経口投与した際の薬物動態、代謝物、排泄経路及び排泄率について検討された。血漿中 DCV の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は、それぞれ 532ng/mL 及び 4692ng・h/mL であり、それぞれ血漿中総放射能の 93%及び 95%であったことから血漿中放射能のほとんどが DCV 未変化体に由来することが示唆された。投与後 240 時間での放射能回収率（平均値）は 94.4%であり、尿中及び糞便中からはそれぞれ 6.6 及び 87.7%が回収された。

## 2) ASV 単独投与

### ① 日本人健康成人を対象とした第 I 相単回・反復投与試験（5.3.3.1.3 : AI447005 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性〔薬物動態評価例数 48 例（各群 6 例）〕を対象に、ASV 懸濁液 200、400、600、900 及び 1200mg を空腹時に単回経口投与、並びに、ASV 硬カプセル 200、400 及び 600mg BID を 14 日間反復経口投与<sup>117)</sup>した際の薬物動態が検討された。結果は表 30 のとおりであり、硬カプセル反復投与時において、 $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  は用量にほぼ比例して増加した。血漿中濃度の消失相は二相性を示し、 $AUC_{tau}$  の累積係数は、1.79～2.38 であった。また、トラフ値より、投与開始 3 日から 5 日目までにおおむね定常状態に到達すると考えられた。

表 30 ASV を単回又は反復経口投与した際の薬物動態パラメータ（日本人健康成人）

	投与量	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC$ <sup>a)</sup> (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ <sup>b)</sup> (h)
懸濁液 単回投与	200mg	6	68.3 (81)	571 (67)	351 (67)	19.6 ± 8.0
	400mg	6	812 (47)	2492 (43)	161 (78)	15.4 ± 2.2
	600mg	6	448 (153)	1871 (102)	321 (58)	17.1 ± 3.0
	900mg	6	704 (110)	2793 (89)	322 (90)	21.2 ± 11.6
	1200mg	6	728 (147)	2726 (137)	440 (147)	15.7 ± 7.8
硬カプセル 反復投与 14 日目	200mg BID	6	310 (65)	804 (34)	249 (31)	21.8 ± 13.2 <sup>c)</sup>
	400mg BID	6	625 (63)	1357 (52)	295 (62)	32.8 ± 15.7 <sup>c)</sup>
	600mg BID	6	889 (62)	2230 (54)	269 (48)	32.2 ± 27.9 <sup>c)</sup>

幾何平均 (CV%)

a) 単回投与は  $AUC_{inf}$ 、反復投与は  $AUC_{tau}$ 、b) 平均値 ± 標準偏差、c) 累積係数から算出

<sup>117)</sup> 午前は、最低 10 時間の絶食下で投与され、午後は約 2 時間の絶食下で投与することと設定された。

② 外国人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験及び反復投与試験（5.3.3.1.1：AI447001 試験＜20 年 月～20 年 月＞、5.3.3.1.2：AI447003 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

外国人健康成人男性〔薬物動態評価例数 42 例（各群 6 例）〕を対象に、ASV 懸濁液 10、50、100、200、400、600 及び 1200mg を空腹時に単回経口投与（AI447001 試験）、並びに、外国人健康成人男女〔薬物動態評価例数 30 例（各群 6 例）〕を対象に、ASV 硬カプセル 10、50、100、200、400 及び 600mg BID を空腹時に 14 日間反復経口投与（AI447003 試験）した際の薬物動態が検討された。結果は表 31 のとおりであり、 $C_{max}$  及び AUC は用量比を上回って増加した。血漿中濃度は二相性に消失した。また、 $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  の累積係数は 10～600mg の投与量において、それぞれ 2.31～5.41 及び 1.72～5.11 であった。

表 31 ASV を単回又は反復経口投与した際の薬物動態パラメータ（外国人健康成人）

	投与量	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC <sup>a)</sup> (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ <sup>b)</sup> (h)
懸濁液 単回投与 (AI447001)	10mg	6	0.96 (66)	7.3 (29)	1378 (35)	17.8 ± 12.4
	50mg	6	9.07 (30)	78.9 (34)	634 (28)	20.3 ± 2.8
	100mg	6	33.4 (60)	229 (40)	438 (54)	17.4 ± 4.0
	200mg	6	35.8 (46)	391 (40)	511 (49)	20.3 ± 6.4
	400mg	6	86.3 (78)	599 (35)	668 (48)	15.6 ± 3.5
	600mg	6	270 (207)	1242 (186)	483 (94)	15.2 ± 4.7
	1200mg	6	505 (131)	1945 (107)	617 (62)	13.9 ± 4.1
硬カプセル 反復投与 14 日目 (AI447003)	10mg BID	6	1.98 (51)	9.43 (42)	1060 (48)	23.4 ± 6.2
	50mg BID	6	38.6 (55)	109 (49)	461 (43)	17.4 ± 7.1
	100mg BID	6	59.7 (75)	258 (40)	388 (31)	19.4 ± 8.4
	200mg BID	6	87.9 (62)	300 (39)	667 (46)	19.1 ± 4.0
	400mg BID	5	228 (51)	596 (39)	671 (55)	19.0 ± 3.5
	600mg BID	6	489 (77)	1257 (57)	477 (67)	21.3 ± 10.4

幾何平均 (CV%)

a) 単回投与は  $AUC_{inf}$ 、反復投与は  $AUC_{tau}$ 、b) 平均値 ± 標準偏差

③ 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験（5.3.3.1.4：AI447010 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

外国人健康成人男性〔薬物動態評価例数 9 例（胆汁非採取 6 例、胆汁採取 3 例）〕を対象に、ASV の  $^{14}C$  標識体溶液 200mg を空腹時に単回経口投与した際の薬物動態、代謝、排泄経路及び排泄率について検討された。胆汁非採取例の血漿中 ASV の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は 367ng/mL 及び 1087ng・h/mL であり、血漿中総放射能の 75%及び 22%であった<sup>118)</sup>。また、血漿中 ASV の  $AUC_{0-24}$  は血漿中総放射能の約 55%であり、血漿中総放射能に占める ASV 未変化体の割合は、時間とともに低下することが示された。血漿中の主代謝物は BMS-558364（血漿中総放射能の 4.6%）であった。また、投与された総放射能の回収率（平均値）は、糞中で 83.9%、尿中で 0.24%であった。糞中から検出された放射能は、7.5%が ASV として検出され、主代謝物は M8 及び M12（14.6 及び 8.3%）であった。胆汁採取例では、血漿中 ASV の  $AUC_{inf}$  は 684ng・h/mL、投与された総放射能の回収率（平均値）は、糞中 73.1%、胆汁中 8.14%及び尿中 0.19%であった。なお、血漿中、排泄物中でヒトに特有の代謝物は認められなかった。

④ 中国人及び白人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1.5：AI447030 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

中国人及び白人健康成人〔薬物動態評価例数 32 例（各群 16 例）〕を対象に、ASV 軟カプセルを

<sup>118)</sup> ASV 及び総放射能の  $t_{max}$  はいずれも 1.75 時間

空腹時に 100mg 単回投与（処置 A）、200mg 単回投与（処置 B）、及び 100mg BID 反復投与（処置 C）した際の薬物動態を検討する目的とした 3 処置 3 期 2 系列クロスオーバー試験が実施された<sup>119)</sup>。100mg 及び 200mg 単回投与時の  $C_{max}$  は、中国人で 62.5 及び 310ng/mL、白人で 43.5 及び 219ng/mL であり、白人よりも中国人で 1.4 倍高かったが、その他の薬物動態パラメータは同程度であった。中国人及び白人のいずれも、ASV の暴露量は用量比を上回る増加が認められた。反復投与後の  $C_{max}$  は中国人及び白人で 364 及び 192ng/mL、 $AUC_{tau}$  は 962 及び 625ng・h/mL であった。

### 3) DCV 及び ASV 併用投与

#### ① 米国にて実施された外国人健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験（DCV5.3.3.1.5、ASV5.3.3.4.2 : AI447009 試験<2011 年 1 月～2012 年 1 月>）

外国人健康成人男性〔薬物動態評価例数 28 例（各群 14 例）〕を対象に、DCV カプセル 60mg QD 又は ASV 硬カプセル 600mg BID を反復経口投与した後、両群ともに DCV カプセル 30mg QD 及び ASV 硬カプセル 200mg BID を併用反復経口投与され<sup>117)</sup>、DCV 及び ASV 併用投与が薬物動態に及ぼす影響について検討された。結果は表 32 のとおりであった。

表 32 DCV 及び ASV 硬カプセル単独投与又は併用投与時の薬物動態パラメータ

	DCV			ASV		
	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{tau}$ (ng・h/mL)	$C_{min}$ (ng/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{tau}$ (ng・h/mL)	$C_{min}$ (ng/mL)
単独投与（14 例）	1496 (24)	12704 (25)	163 (39)	420 (48)	1063 (58)	11.0 (55)
併用投与 <sup>a)</sup> （26 例）	1599 (26)	14515 (28)	217 (35)	247 (64)	923 (44)	19.3 (28)
併用投与/単独投与 調整幾何平均比 [90%信頼区間]	1.07 [0.971, 1.18]	1.20 [1.11, 1.30]	1.33 [1.22, 1.45]	0.581 [0.446, 0.758]	0.868 [0.726, 1.038]	1.76 [1.42, 2.17]

幾何平均（CV%）

a) DCV は 60mg QD、ASV は 600mg BID に用量調整された薬物動態パラメータ

### (3) C 型慢性肝炎患者における検討

#### 1) DCV 単独投与

#### ① 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 I 相試験（5.3.3.2.1 : AI444002 試験<2007 年 11 月～2008 年 5 月>）

外国人 C 型慢性肝炎患者（genotype 1）〔薬物動態評価例数 16 例（1mg 群 6 例、10 及び 100mg 群各 5 例）〕を対象に、DCV 液剤 1、10 及び 100mg を単回経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は表 33 のとおりであった。

表 33 DCV を単回経口投与した際の薬物動態パラメータ（外国人 C 型慢性肝炎患者）

投与量	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{inf}$ (ng・h/mL)	CL/F (mL/min)	$t_{1/2}$ <sup>a)</sup> (h)
1mg	6	15.7 (56)	129 (49)	129 (48)	9.7 ± 2.7
10mg	5	178 (52)	1431 (45) <sup>b)</sup>	117 (43) <sup>b)</sup>	12.1 ± 2.0 <sup>b)</sup>
100mg	5	2417 (27)	29256 (53)	57.0 (49)	14.0 ± 6.4

幾何平均（CV%）

a) 平均値 ± 標準偏差、b) 4 例

#### ② 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした前期第 II 相試験（5.3.3.2.2 : AI444004 試験<2008 年 5 月～2009 年 6 月>）

未治療の外国人 C 型慢性肝炎患者（genotype 1）〔薬物動態評価例数 24 例（各群 4 例）〕を対象に、DCV カプセルを 1、10、30、60 及び 100mg QD 並びに 30mg BID を空腹時に 14 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は表 35 のとおりであり、 $C_{max}$  及び  $AUC$  は用量に比例し

<sup>119)</sup> 各投与期の間には 5 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

て増加した。

表 34 DCV を反復経口投与した際の薬物動態パラメータ（外国人 C 型慢性肝炎患者）

投与量	測定日 (日)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau</sub> (ng・h/mL)	CL/F (mL/min)	t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> (h)
1mg QD	1	4	15.7 (48)	112 (54)	-	-
	14	4	10.4 (76)	92.0 (80)	181 (52)	11.7 ± 2.2
10mg QD	1	4	160 (41)	1114 (38)	-	-
	14	4	154 (49)	1332 (46)	125 (52)	14.3 ± 3.8
30mg QD	1	4	483 (25)	3529 (19)	-	-
	14	4	556 (38)	4391 (27)	114 (25)	13.0 ± 2.0
60mg QD	1	4	1409 (13)	10692 (20)	-	-
	14	4	1726 (21)	15121 (35)	66.1 (29)	12.8 ± 1.2
30mg BID	1	4	564 (26)	3307 (36)	-	-
	14	4	832 (37)	5432 (35)	92.1 (35)	13.0 ± 3.7
100mg QD	1	4	1961 (21)	15136 (19)	-	-
	14	4	1854 (26)	17593 (15)	94.7 (15)	15.2 ± 3.4

幾何平均 (CV%)

a) 平均値 ± 標準偏差

## 2) ASV 単独投与

### ① 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 I / II 相試験（5.3.3.2.1 : AI447002 試験<2008 年 1 月～2008 年 7 月>）

外国人 C 型慢性肝炎患者（genotype 1）〔薬物動態評価例数 20 例（各群 5 例）〕を対象に、ASV 懸濁液 10、50、200 及び 600mg を単回経口投与した際の薬物動態が検討された。血漿中 ASV の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> はおおむね用量に比例して上昇した。健康被験者に ASV 懸濁液を同一用量単回投与した際の暴露（表 31）よりも、患者の暴露量は同程度かやや高い傾向が認められた。t<sub>max</sub>（中央値）及び t<sub>1/2</sub>（平均値）は 2.5～4 及び 15～22 時間であり、健康被験者と同程度であった。

### ② 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした前期第 II 相試験（5.3.3.2.2 : AI447004 試験<2009 年 1 月～2009 年 12 月>）

未治療の外国人 C 型慢性肝炎患者（genotype 1）〔薬物動態評価例数 12 例（各群 4 例）〕を対象に、ASV 硬カプセルを 200、400 及び 600mg BID を空腹時に 3 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は表 35 のとおりであり、投与 3 日目の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>tau</sub> は、用量比を上回る増加が認められ、全ての用量で 1 日目より 3 日目の暴露が高かった。また、健康被験者に ASV 硬カプセルを同一用量反復投与した際の暴露（表 31）と比較すると、患者の暴露量は高い傾向が認められた。t<sub>max</sub>（中央値）は 2.25～3.50 時間であり、健康被験者と同程度であった。

表 35 ASV を反復経口投与した際の薬物動態パラメータ（外国人 C 型慢性肝炎患者）

投与量	測定日 (日)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau</sub> (ng・h/mL)
200mg BID	1	4	109 (64)	407 (41)
	3	4	207 (67)	1032 (53)
400mg BID	1	4	322 (149)	1113 (121)
	3	4	566 (97)	1895 (93)
600mg BID	1	4	547 (125)	1760 (115)
	3	4	3491 (55)	10956 (68)

幾何平均 (CV%)

### 3) DCV 及び ASV 併用投与

#### ① 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.2 : AI447017 試験<2010 年 4 月～2012 年 5 月>)

IFN 治療 Null-responder (以下、「Null-responder」)<sup>120)</sup> 及び IFN 治療不適格の未治療<sup>121)</sup> 又は IFN 不耐容<sup>122)</sup> (以下、「IFN 治療不適格未治療/不耐容」) の日本人 C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) [薬物動態評価例数 20 例 (各群 10 例)] を対象に、DCV 錠 60mg QD 及び ASV 錠 600mg BID 又は 200mg BID を 24 週間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は表 36 のとおりであった。

表 36 DCV 及び ASV を反復経口投与した際の薬物動態パラメータ (日本人 C 型慢性肝炎患者)

ASV 投与量	測定日 (日)	例数	DCV				ASV			
			C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)
600mg BID	1	10	1084 (25)	375 (23)	3.0 [1.0, 8.0]	13840 (19)	10075 (29)	516 (117)	4.0 [1.9, 8.0]	38670 (23)
	14	10	1213 (45)	280 (109)	4.0 [1.0, 8.0]	13547 (73)	5520 (75)	204 (291)	3.9 <sup>b)</sup> [1.9, 8.0]	20517 (158)
200mg BID	1	10	1194 (22)	352 (36)	3.9 [1.9, 4.1]	14366 (26)	459 (63)	76.6 (132)	4.0 [1.9, 7.6]	2093 (55)
	14	10	1535 (31)	379 (63)	3.8 [1.0, 8.1]	17078 (54)	711 (83)	65.7 (163)	4.0 [2.0, 7.3]	2947 (93)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]、b) 9 例

#### ② 日本人 C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1 : AI447026 試験<2012 年 1 月～2013 年 4 月>)

IFN 治療 Non-responder (以下、「Non-responder」)<sup>123)</sup> 及び IFN 治療不適格未治療<sup>124)</sup> /不耐容<sup>122)</sup> の日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者 (genotype 1b) (薬物動態評価例数各群 20 例) を対象に、DCV 錠 60mg QD、ASV 軟カプセル 100mg BID を反復経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は表 37 のとおりであった。

表 37 DCV 及び ASV を反復経口投与した際の薬物動態パラメータ (14 日目) (日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者)

対象	例数	DCV				ASV			
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)
Non-responder	20	986 (37)	199 (43)	2.0 [1.0, 4.0]	9830 (33)	710 (98)	31.8 (74)	2.0 [0.5, 4.0]	2421 (63)
IFN 治療不適格 未治療/不耐容	20	1260 (35)	322 (90)	2.0 [1.0, 8.0]	14353 (55)	590 (93)	30.8 (101)	2.0 [0.9, 4.0]	1918 (98)
全体	40	1115 (37)	253 (90)	2.0 [1.0, 8.0]	11878 (55)	647 (95)	31.3 (90)	2.0 [0.5, 4.0]	2155 (80)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

#### ③ 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験における PPK 解析及び E-R 解析 (5.3.3.5.2、5.3.3.5.3)

DCV について、日本人 C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) を対象とした臨床試験 4 試験 (AI444021

<sup>120)</sup> PegIFNα/RBV の 12 週間以上の投与でベースラインからの HCV RNA 減少量が 2log<sub>10</sub> 未満の患者。

<sup>121)</sup> 高齢、又はうつ病、貧血、骨髄抑制、糖尿病、高血圧、心血管障害、腎機能障害の合併症や既往歴など医学的理由により IFN 治療を受けることができず、かつ今後 12 カ月間 IFN 治療を受ける予定のない患者。

<sup>122)</sup> IFN 又は RBV の毒性のため、12 週間未満で治療を中止した患者。

<sup>123)</sup> PegIFNα/RBV 又は IFNβ/RBV の 12 週間以上の投与で HCV RNA が陰性化しなかった患者。

<sup>124)</sup> 貧血 (ヘモグロビン 12.0g/dL 未満及び 8.5g/dL 以上)、好中球数減少 (好中球数 1500/mm<sup>3</sup> 未満及び 750/mm<sup>3</sup> 以上)、血小板数減少 (血小板数 120000/mm<sup>3</sup> 未満及び 50000/mm<sup>3</sup> 以上)、うつ病 (精神科医による軽度から中等度及び安定の診断)、投薬が必要なその他の合併症 (高血圧、糖尿病、自己免疫疾患、甲状腺機能異常など) 又は高齢 (65 歳以上 75 歳以下で、健康状態、臨床検査値又は合併症等により IFN 不適格と判断された患者) のいずれかの条件に該当し、今後 12 カ月間 IFN 治療を受ける予定のない患者。

試験、AI444022 試験<sup>125)</sup>、AI447017 試験及び AI447026 試験) から得られた血漿中 DCV 濃度 (336 例 3801 点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM ver.7.2) が実施された。DCV の薬物動態は、一次吸収過程を含む線形の 1-コンパートメントモデルで適切に記述され、最終モデルの共変量<sup>126)</sup> として、CL/F に対してベースラインのクレアチニンクリアランス (以下、「CL<sub>cr</sub>」)、治療群及び性別、見かけの分布容積 (以下、「V/F」) に対してベースライン体重がそれぞれ選択されたが、これらの共変量は、臨床的に意義がある影響は与えないと考察されている。

ASV について、日本人 C 型慢性肝炎患者 (genotype 1b) を対象とした臨床試験 2 試験 (AI447017 試験及び AI447026 試験) から得られた血漿中 ASV 濃度 (265 例 2626 点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM ver.7.2) が実施された。ASV の薬物動態は、一次吸収過程を含む線形の 1-コンパートメントモデルで適切に記述され、最終モデルに組み入れられた共変量<sup>127)</sup> のうち、肝硬変 (Child-Pugh A) の患者では非肝硬変患者と比較して CL/F が 65%、軟カプセルでは錠剤と比較して F が 137%と推定され、これらの共変量が ASV の暴露量に影響を及ぼす可能性が示唆された。

DCV 及び ASV の E-R 解析として、日本人 C 型慢性肝炎患者 (genotype 1b) を対象とした臨床試験 2 試験 (AI447017 試験及び AI447026 試験) から得られた 265 例の被験者データを用いて、DCV 及び ASV の暴露量 [定常状態平均血漿中濃度 (以下、「C<sub>avgss</sub>」) 及び定常状態 AUC (以下、「AUC<sub>ss</sub>」)] と有効性 (SVR24 及び SVR12 率<sup>128)</sup>) 及び安全性に関する事象との関係<sup>129)</sup> が検討された。DCV 及び ASV の C<sub>avgss</sub> と有効性との関係は、ロジスティック回帰モデルを用いて解析され、検討された共変量<sup>130)</sup> のうち、ベースラインにおける NS5A の Y93H 耐性変異が最終モデルにおける共変量とされ、Y93H 耐性変異が認められた被験者では、同じ暴露量範囲において、耐性変異のない被験者よりも、治療効果が減弱する可能性が示唆された。DCV 及び ASV の AUC<sub>ss</sub> と安全性に関する事象<sup>131)</sup> について検討された結果、DCV より ASV の暴露量が安全性に関する事象との関連性が高いことが示唆されたが、事象の発現例が少ないこと、事象の発現例と非発現例で ASV の AUC<sub>ss</sub> の分布が重なり合うことから、決定的な結論を導くことはできなかったと考察されている。

<sup>125)</sup> AI444021 試験及び AI444022 試験では、DCV/PegIFNα/RBV の 3 剤が併用投与されている。

<sup>126)</sup> CL/F に対する性別、年齢、ベースラインの CL<sub>cr</sub>、ベースラインの体重、ベースライン及び治療期の ALT 及び AST 値、患者のタイプ (Non-responder 及び IFN 治療不適格未治療/不耐容)、治療群 (PegIFNα/RBV 又は DCV/ASV 併用療法)、肝硬変の有無 [非肝硬変又は肝硬変 (Child-Pugh A)] 並びに V/F に対するベースラインの体重の影響が最終モデルの共変量として検討された。

<sup>127)</sup> CL/F に対する性別、年齢、ベースラインの CL<sub>cr</sub>、ベースラインの体重、ベースライン及び治療期の ALT 及び AST 値、患者のタイプ (Non-responder 及び IFN 治療不適格未治療/不耐容)、肝硬変の有無 [非肝硬変又は肝硬変 (Child-Pugh A)]、剤形 (錠剤又は軟カプセル)、OATP1B1 ハプロタイプ並びに V/F に対するベースラインの体重及び剤形の影響が最終モデルの共変量として検討された。

<sup>128)</sup> SVR24 率: 投与終了 24 週後に HCV RNA が定量下限未満を達成した被験者の割合、SVR12 率: 投与終了 12 週後に HCV RNA が定量下限未満を達成した被験者の割合

<sup>129)</sup> 有効性の指標は C<sub>avgss</sub>、安全性の指標は AUC<sub>ss</sub> が選択された。有効性の指標について、本治療の投与期間、薬効発現部位が肝臓であること、及び肝臓への優先的な分布特性を踏まえ、特定時点における血漿中濃度 (C<sub>maxss</sub> 又は C<sub>minss</sub>) よりも、AUC<sub>ss</sub>/C<sub>avgss</sub> のような投与間隔における総暴露量を示すパラメータが抗ウイルス効果との関連を検討するのに適切であると考えられ、AUC<sub>ss</sub> と等価である C<sub>avgss</sub> が選択された。安全性について、海外第 II 相試験 (AI447016 試験) で、ASV 錠 200mg BID 投与よりも、600mg QD 及び 600mg BID 投与で ALT 上昇及び AST 上昇の発現割合及び重症度が高くなる傾向が認められ、これらの事象と ASV の暴露が関連する可能性が示唆された。また、国内及び海外第 II 相試験 (AI447017、AI447016 及び AI447011 試験) において、ALT 及び AST 上昇の大部分が投与 4 週目以降に発現していることから、これらの事象は C<sub>max</sub> よりも AUC に起因する可能性が高いと判断され、AUC<sub>ss</sub> が選択された。

<sup>130)</sup> 年齢、ベースラインの体重、性別、ベースラインの ALT、ベースラインの CL<sub>cr</sub>、IL28B 遺伝子一塩基多型 (rs1279860)、ベースラインの NS5A の Y93H 耐性変異、ベースラインのウイルス量、患者のタイプ (Non-responder 及び IFN 治療不適格未治療/不耐容)、肝硬変の有無 (非肝硬変又は Child-Pugh A)、試験 (AI447017 試験又は AI447026 試験) 及び OATP1B1 ハプロタイプが共変量として検討された。

<sup>131)</sup> ALT 増加、AST 増加、総ビリルビン増加、発熱及び好酸球増加症が重要な安全性に関する事象として選択された。安全性に関する事象の発現割合が低いため、モデル解析は行わず、安全性に関する事象と暴露量との関係は図を用いて検討された。

④ 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.3 : AI447011 試験<2009 年 12 月～2012 年 9 月>)

Null-responder<sup>120)</sup> の外国人 C 型慢性肝炎患者 (genotype 1) [薬物動態評価例数 34 例 (各群 10～12 例)] を対象に、DCV 錠 60mg QD 及び ASV 錠 (200mg QD、200mg BID 又は 600mg BID) を反復経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は表 38 のとおりであった。

表 38 DCV 及び ASV を投与した際の薬物動態パラメータ (14 日目) (外国人 C 型慢性肝炎患者)

ASV 投与量	例数	DCV				ASV			
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)
200mg QD	12	1363 (24)	266 (110)	1.0 [0.9, 4.0]	15078 (30)	242 (67)	12.5 (100)	4.0 [2.0, 8.0]	1782 (46)
200mg BID	12 <sup>b)</sup>	1095 (35)	292 (113)	2.0 [1.0, 24]	13133 (47)	325 (99)	49.6 (254)	4.0 [0.0, 5.0]	1784 (98)
600mg BID	10	1025 (33)	208 (91)	2.0 [0.0, 24]	10800 (32)	1781 (87)	94.3 (82)	2.0 [2.0, 4.0]	6755 (77)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]、b) ASV は 11 例

(4) 内因性要因の検討

1) DCV 単独投与

① 肝機能障害者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3.1 : AI444013 試験<2011 年 1 月～2011 年 12 月>)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 12 例) 及び外国人肝機能障害者<sup>132)</sup> (薬物動態評価例数 : 軽度、中等度及び重度各群 6 例) を対象に、DCV 錠 30mg を単回経口投与した際の薬物動態パラメータが検討された。結果は表 39 のとおりであり、健康成人と比較して肝機能障害者では、C<sub>max</sub> 及び AUC は低値を示したが、暴露量と Child-Pugh 分類に基づく肝機能障害の重症度との間に関連は認められなかった。

表 39 健康成人又は肝機能障害者に DCV 錠を単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> (h)	調整幾何平均比 [90%信頼区間] <sup>b)</sup>	
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
健康成人	12	698 (30)	7286 (25)	69 (29)	12.4 ± 2.2	-	-
軽度肝機能障害者	6	380 (44)	4174 (43)	120 (85)	12.3 ± 2.5	0.545 [0.380, 0.781]	0.573 [0.400, 0.820]
中等度肝機能障害者	6	382 (23)	4550 (39)	110 (47)	15.0 ± 4.6	0.548 [0.430, 0.698]	0.624 [0.470, 0.830]
重度肝機能障害者	6	317 (65)	4649 (78)	108 (78)	17.2 ± 10.6	0.454 [0.301, 0.685]	0.638 [0.397, 1.025]

幾何平均 (CV%)

a) 平均値 ± 標準偏差、b) 健康成人に対する比

② 腎機能障害者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3.2 : AI444063 試験<2011 年 1 月～2011 年 12 月>)

外国人健康成人<sup>133)</sup> (薬物動態評価例数 11 例) 及び外国人腎機能障害者<sup>134)</sup> (薬物動態評価例数 : 末期腎障害者 10 例、中等度腎機能障害者 5 例及び重度腎機能障害者 6 例) を対象に、DCV 錠 60mg を単回経口投与した際の薬物動態が検討された。末期腎障害者を除外して回帰分析を行った結果、CL<sub>cr</sub> が 60、30 及び 15mL/min の腎機能障害者における健康成人 (CL<sub>cr</sub> ≥ 90mL/min) と比較した総

<sup>132)</sup> Child-Pugh 分類法により層別 (クラス A : 軽度、クラス B : 中等度、クラス C : 重度)。

<sup>133)</sup> Cockcroft-Gault 式による推定 CL<sub>cr</sub> ≥ 90mL/min

<sup>134)</sup> 腎機能障害者の登録は MDRD 式による推定糸球体濾過速度に基づいて行い [血液透析施行中の末期腎障害者 (MDRD 式による推定糸球体濾過速度 <15mL/min/1.73m<sup>2</sup>)、中等度腎機能障害者 (MDRD 式による推定糸球体濾過速度 30～59mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 及び重度腎機能障害者 (MDRD 式による推定糸球体濾過速度 15～29mL/min/1.73m<sup>2</sup>) ]、Cockcroft-Gault 式による推定 CL<sub>cr</sub> に基づく解析が主要な解析とされた。

DCV (タンパク非結合形及び結合形) の  $AUC_{inf}$  の調整幾何平均比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.26 [1.14, 1.40]、1.60 [1.30, 1.96] 及び 1.80 [1.39, 2.32] であり、タンパク非結合形 DCV の  $AUC_{inf}$  の調整幾何平均比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.18 [1.07, 1.30]、1.39 [1.14, 1.70] 及び 1.51 [1.18, 1.94] であった。血液透析施行中の末期腎障害者における健康成人と比較した総 DCV の  $AUC_{inf}$  の調整幾何平均比 [90%信頼区間] は、1.27 [0.992, 1.62]、タンパク非結合形 DCV の  $AUC_{inf}$  の調整幾何平均比 [90%信頼区間] は、1.20 [0.903, 1.60] であった。なお、健康成人、末期腎障害者、中等度腎機能障害者及び重度腎機能障害者の CL/F は、それぞれ 89.2、70.1、40.3 及び 45.6 mL/min であった。

## 2) ASV 単独投与

### ① 肝機能障害者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3.1 : AI447012 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 12 例) 及び外国人肝機能障害者<sup>132)</sup> (薬物動態評価例数 : 軽度及び中等度各 6 例、重度 4 例) を対象に、ASV 硬カプセル 200mg BID を 7 日間反復経口投与した際の薬物動態パラメータは表 40 のとおりであった。健康成人と比較して、軽度肝機能障害者においては、暴露量の低下が認められ、中等度及び重度肝機能障害者においては暴露量が上昇した。軽度肝機能障害者における暴露量の低下について、 $C_{max}$  及び  $AUC$  の変動係数はそれぞれ 75 及び 45%であり、薬物動態パラメータのばらつきが大きく、軽度肝機能障害者と健康成人の ASV の薬物動態に差はないと説明されている。

表 40 健康成人又は肝機能障害者に ASV を反復経口投与した際の薬物動態パラメータ (7 日目)

	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{tau}$ (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ <sup>a)</sup> (h)	調整幾何平均比 [90%信頼区間] <sup>b)</sup>	
						$C_{max}$	$AUC_{tau}$
健康成人	12	233 (65)	824 (47)	243 (38)	16.8 ± 2.3	-	-
軽度肝機能障害者	6	136 (75)	654 (45)	306 (43)	15.3 ± 1.8	0.581 [0.345, 0.977]	0.793 [0.546, 1.15]
中等度肝機能障害者	6	1175 (63)	8100 (61)	24.7 (49)	12.6 ± 2.1	5.03 [2.99, 8.47]	9.83 [6.76, 14.3]
重度肝機能障害者	4	5352 (25)	26447 (20)	7.56 (22)	9.9 ± 1.7	22.9 [12.6, 41.8]	32.1 [20.8, 49.4]

幾何平均 (CV%)

a) 平均値 ± 標準偏差、b) 健康成人に対する比

### ② 腎機能障害者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3.2 : AI447033 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人<sup>135)</sup> 及び外国人腎機能障害者<sup>136)</sup> (薬物動態評価例数 : 各群 12 例) を対象に、ASV 軟カプセル 100mg BID を 7 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。腎機能障害者における健康成人と比較した  $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  の調整幾何平均比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.23 [0.72, 2.12] 及び 0.85 [0.60, 1.21] であった。なお、健康成人と腎機能障害者の CL/F は、それぞれ 163 及び 206 L/h であった。

<sup>135)</sup> Cockcroft-Gault 式による推定  $CL_{cr}$ >90 mL/min

<sup>136)</sup> 血液透析施行中又は不施行中の末期腎疾患 (MDRD 式による推定糸球体濾過量<15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

(5) 薬物相互作用の検討

- 1) DCV と併用薬の薬物相互作用 (5.3.1.1.1 : AI444009 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.1 : AI444005 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.2 : AI444008 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.3 : AI444012 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.4 : AI444020 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.5 : AI444024 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.6 : AI444027 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.7 : AI444032 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.8 : AI444033 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.9 : AI444034 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.10 : AI444054 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.11 : AI444065 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.12 : AI444084 試験<20 年 月~20 年 月>、参考 5.3.3.4.15 : AI444064 試験<20 年 月~20 年 月>、参考 5.3.3.1.7 : AI444067 試験<20 年 月~20 年 月>、参考 5.3.3.1.8 : TMC435HPC1005 試験<20 年 月~20 年 月>)

DCV との薬物相互作用を検討することを目的として、国内外において臨床試験 16 試験が実施され、DCV 又は併用薬の薬物動態パラメータの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比 [90%信頼区間] は、表 41 及び表 42 のとおりであった。

表 41 DCV の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	調整幾何平均比 [90%信頼区間]	
	併用薬	DCV		C <sub>max</sub>	AUC
ケトコナゾール	400mg 単回	10mg 単回 カプセル	14	1.57 [1.31, 1.88]	3.00 [2.62, 3.44]
リファンピシン	600mg 単回 DCV 投与後 12 時間	60mg 単回 錠剤	14	0.438 [0.399, 0.481]	0.212 [0.193, 0.233]
ファモチジン	40mg 単回	60mg 単回 錠剤	18	0.557 [0.461, 0.674]	0.815 [0.695, 0.956]
オメプラゾール	40mg 単回	60mg 単回 錠剤	12	0.643 [0.536, 0.771]	0.840 [0.732, 0.963]
アタザナビル/リトナビル	300/100mg QD	20mg QD <sup>a)</sup> 錠剤	14	1.35 [1.24, 1.47]	2.10 [1.95, 2.26]
テノホビル	300mg QD	60mg QD 錠剤	20	1.06 [0.977, 1.15]	1.10 [1.01, 1.21]
エファビレンツ	600mg QD	120mg QD <sup>a)</sup> 錠剤	15	0.834 [0.756, 0.920]	0.684 [0.603, 0.777]
シクロスポリン	400mg 単回	60mg 単回 錠剤	14	1.04 [0.936, 1.15]	1.40 [1.29, 1.53]
タクロリムス	5mg 単回	60mg 単回 錠剤	14	1.07 [1.02, 1.12]	1.05 [1.03, 1.07]
エスシタロプラム	10mg QD	60mg QD 錠剤	15	1.14 [0.977, 1.32]	1.12 [1.01, 1.26]
テラプレビル	500mg BID	20mg QD 錠剤	15	1.46 [1.28, 1.66]	2.32 [2.06, 2.62]
	750mg TID	20mg QD <sup>a)</sup> 錠剤	15	1.22 [1.04, 1.44]	2.15 [1.87, 2.48]
シメプレビル	150mg QD	60mg QD 錠剤	17	1.50 [1.39, 1.62]	1.96 [1.84, 2.10]

a) DCV の薬物動態プロファイルが線形性を示すと仮定し、DCV の投与量で補正した値で比較。

表 42 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす DCV の影響

併用薬	用法・用量		例数	調整幾何平均比 [90%信頼区間]	
	併用薬	DCV		C <sub>max</sub>	AUC
ミダゾラム	5mg 単回	60mg 単回 カプセル	18	0.954 [0.879, 1.04]	0.873 [0.828, 0.921]
ロスバスタチン	10mg 単回	60mg 単回 錠剤	22	2.04 [1.83, 2.26]	1.58 [1.44, 1.74]
エチニルエストラジオール <sup>a)</sup>	35µg QD	60mg QD 錠剤	20	1.11 [1.02, 1.20]	1.01 [0.951, 1.07]
ノルゲスチメート <sup>a)</sup>	0.180/0.215/0.250 mg QD			1.06 <sup>b)</sup> [0.988, 1.14]	1.12 <sup>b)</sup> [1.06, 1.17]
ジゴキシシン	0.125mg QD	60mg QD 錠剤	15	1.65 [1.52, 1.80]	1.27 [1.20, 1.34]
テノホビル	300mg QD	60mg QD 錠剤	20	0.952 [0.890, 1.02]	1.10 [1.05, 1.15]
シクロスポリン	400mg 単回	60mg 単回 錠剤	14	0.962 [0.908, 1.02]	1.03 [0.966, 1.09]
タクロリムス	5mg 単回	60mg 単回 錠剤	14	1.05 [0.904, 1.23]	0.996 [0.877, 1.13]
エスシタロプラム	10mg QD	60mg QD 錠剤	15	0.997 [0.921, 1.08]	1.05 [1.02, 1.08]
メサドン	40-120mg QD <sup>c)</sup>	60mg QD 錠剤	14	1.09 [0.988, 1.21]	1.11 [0.968, 1.26]
テラプレビル	500mg BID	20mg QD 錠剤	15	0.938 [0.843, 1.04]	1.01 [0.89, 1.14]
	750mg TID	20mg QD 錠剤	14	0.990 [0.953, 1.03]	1.02 [0.953, 1.09]
シメプレビル	150mg QD	60mg QD 錠剤	24	1.39 [1.27, 1.52]	1.44 [1.32, 1.56]

a) エチニルエストラジオール及びノルゲスチメート配合剤

b) ノルエルゲストロミン濃度を測定。

c) 総メサドンの要約統計量は投与量を 40mg に補正して算出。

- 2) ASV と併用薬の薬物相互作用 (5.3.3.3.1 : AI447001 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.1 : AI447007 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.3 : AI447015 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.4 : AI447014 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.5 : AI447018 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.6 : AI447019 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.7 : AI447020 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.8 : AI447021 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.4.9 : AI447032 試験<20 年 月~20 年 月>、参考 5.3.3.4.12 : AI447038 試験<20 年 月~20 年 月>)

ASV との薬物相互作用を検討することを目的として、海外臨床試験 10 試験が実施され、ASV 又は併用薬の薬物動態パラメータの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比 [90%信頼区間] は、表 43 及び表 44 のとおりであった。

表 43 ASV の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	調整幾何平均比 [90%信頼区間]	
	併用薬	ASV		C <sub>max</sub>	AUC
リトナビル	100mg BID	10mg 単回 懸濁液	6	5.22 [2.83, 9.61]	4.81 [4.01, 5.77]
ケトコナゾール	200mg BID	200mg BID 錠剤	19	6.92 [5.92, 8.09]	9.15 [8.33, 10.0]
リファンピシン	600mg 単回	200mg 単回 錠剤	20	21.1 [14.3, 31.2]	14.8 [11.2, 19.5]
	600mg QD	600mg BID 錠剤	20	0.950 [0.602, 1.50]	0.785 [0.564, 1.09]
エスシタロプラム	10mg QD	100mg BID 軟カプセル	16	0.874 [0.651, 1.18]	0.922 [0.758, 1.12]
セルトラリン	50mg QD	100mg BID 軟カプセル	18	0.944 [0.698, 1.28]	0.882 [0.704, 1.11]

表 44 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす ASV の影響

併用薬	用法・用量		例数	調整幾何平均比 [90%信頼区間]	
	併用薬	ASV		C <sub>max</sub>	AUC
ロスバスタチン	10mg 単回	200mg BID 錠剤	20	1.95 [1.47, 2.58]	1.41 [1.26, 1.57]
エチニルエストラジオール <sup>a)</sup>	35µg QD	600mg BID 錠剤	17	0.754 [0.668, 0.850]	0.722 [0.667, 0.781]
ノルゲスチメート <sup>a)</sup>	0.180/0.215/0.250 mg QD			0.707 <sup>c)</sup> [0.647, 0.772]	0.661 <sup>c)</sup> [0.624, 0.699]
ミダゾラム <sup>b)</sup>	5mg 単回	200mg BID 錠剤	19	0.794 [0.725, 0.869]	0.712 [0.673, 0.753]
ロサルタン <sup>b)</sup>	25mg 単回		18	1.63 [1.35, 1.97]	0.891 [0.812, 0.978]
オメプラゾール <sup>b)</sup>	40mg 単回		18	0.957 [0.790, 1.16]	0.804 <sup>c)</sup> [0.691, 0.936]
デキストロメトルフアン <sup>b)</sup>	30mg 単回		17	2.72 [2.10, 3.53]	3.94 <sup>d)</sup> [3.09, 5.03]
カフェイン <sup>b)</sup>	200mg 単回		19	0.951 [0.907, 0.998]	0.957 [0.886, 1.04]
ジゴキシン	0.5mg 単回	200mg BID 錠剤	16	1.09 [0.968, 1.22]	1.30 [1.21, 1.40]
エシタロプラム	10mg QD	100mg BID 軟カプセル	16	0.971 [0.921, 1.02]	0.945 [0.911, 0.981]
セルトラリン	50mg QD	100mg BID 軟カプセル	18	0.805 [0.669, 0.969]	0.793 [0.669, 0.939]
メサドン	40-120mg QD <sup>d)</sup>	100mg BID 軟カプセル	15	0.995 [0.887, 1.12]	0.939 [0.841, 1.05]

a) エチニルエストラジオール及びノルゲスチメート配合剤

b) ミダゾラム、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルフアン及びカフェインのカクテル剤として投与。

c) ノルエルゲストロミン濃度を測定。

d) 総メサドンの要約統計量は投与量を 40mg に補正して算出。

e) 15 例

f) 16 例

### 3) DCV 及び ASV と併用薬の薬物相互作用（参考 5.3.3.4.11 : AI447040 試験<20 年 月～20 年 月>、参考 5.3.3.4.10 : AI447039 試験<20 年 月～20 年 月>）

DCV 及び ASV との薬物相互作用を検討することを目的として、海外臨床試験 2 試験が実施され、DCV 錠及び ASV 軟カプセルと併用投与した際の併用薬の薬物動態パラメータの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比 [90%信頼区間] は、表 45 のとおりであった。

表 45 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす DCV 及び ASV の影響

併用薬	用法・用量			例数	調整幾何平均比 [90%信頼区間]	
	併用薬	DCV	ASV		C <sub>max</sub>	AUC
ジゴキシン	0.25mg 単回	60mg QD	100mg BID	16	1.77 [1.50, 2.07]	1.29 [1.20, 1.39]
エチニルエストラジオール <sup>a)</sup>	30µg QD	60mg QD	100mg BID	36	0.925 [0.861, 0.994]	0.858 [0.826, 0.892]
酢酸ノルエチンドロン <sup>a)</sup>	1.5mg QD			37	0.926 [0.852, 1.01]	1.02 [0.938, 1.11]

a) エチニルエストラジオール及び酢酸ノルエチンドロン配合剤

## (6) QT/QTc 試験

### 1) DCV 単独投与（5.3.4.1.1 : AI444023 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人 56 例を対象に、モキシフロキサシン 400mg 単回経口投与を陽性対照としてプラセボ、DCV 錠 60mg 又は 180mg を単回経口投与した際の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で 4 処置 4 期クロスオーバー試験が実施された<sup>137)</sup>。DCV 群の QTcF のベースラインからの変化量（以下、「ΔQTcF」）の平均値のプラセボとの差 [90%信頼区間] の最大値は、DCV 60mg 投与群では投与 16 時

<sup>137)</sup> 各投与期の間には少なくとも 3 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

間後の 0.68 [-1.06, 2.42] msec、DCV 180mg 投与群では投与 16 時間後の 1.10 [-0.63, 2.82] msec であった。ΔQTcF の平均値のプラセボとの差の最大値は、ICH E14 ガイドラインの基準である 10msec 未満であり、全評価時点において ΔQTcF の平均値のプラセボとの差の 90%信頼区間の上限は 5msec 以下であったことから、DCV は QT/QTc 間隔に影響しないと説明されている。なお、モキシフロキサシン群の ΔQTcF の平均値のプラセボとの差 [90%信頼区間] は投与 3 時間後に 10.76 [9.03, 12.49] msec を示し、全評価時点で 4.81~10.76msec の範囲であった。

## 2) ASV 単独投与 (5.3.4.1.1 : AI447025 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人 120 例を対象に、モキシフロキサシン 400mg 単回経口投与を陽性対照としてプラセボ又は ASV 軟カプセル 300mg を BID にて 10 日間反復経口投与した際の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、ネステッドクロスオーバー試験が実施された<sup>138)</sup>。ASV 投与 3 日目及び 10 日目の投与後のデータ抽出時点における測定時刻を一致させた ΔQTcF に線形混合効果モデル<sup>139)</sup>を用いて算出された、各時点における ASV 投与後の ΔQTcF の平均値のプラセボとの差 [90%信頼区間] の最大値は、ASV 投与 10 日目の 12 時間後の 1.53 [-1.63, 4.69] msec であった。ASV 投与 3 日目及び 10 日目の全ての心電図測定時点で ΔQTcF の平均値のプラセボとの差の両側 90%信頼区間の上限は ICH E14 ガイドラインの基準である 10msec 未満であったことから、ASV は QT/QTc 間隔に影響しないと説明されている。なお、モキシフロキサシン投与後の ΔQTcF の平均値のプラセボとの差の 90%信頼区間の下限は 7.69~8.68msec であった。

## <審査の概略>

### (1) ASV の暴露量の人種差及び用量調節の必要性について

機構は、国内第Ⅱ相試験 (AI447017 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 (AI447011 試験) において (「<提出された資料の概略> (3) C 型慢性肝炎患者における検討、3) DCV 及び ASV 併用投与」の項参照)、白人よりも日本人で ASV の暴露量が高かった要因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

非臨床試験及び臨床試験の結果、ASV の肝取り込みに OATP の寄与が大きいことが示唆された (「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (10) 薬物動態学的薬物相互作用 (ASV)」及び「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (5) 薬物相互作用の検討」の項参照)。OATP1B1 基質の薬物動態における人種差に関する検討において、体重及び OATP1B1 ハプロタイプに対して調整した後も、アジアの方が白人より暴露量が高かったことが報告されており、OATP1B1 の基質の薬物動態における人種差は、OATP1B1 活性における内因性の民族的変動要因が考えられている<sup>140)</sup>。アレル多型間の活性の差やアレル多型の頻度の差に関する報告もあるが、これらの差のみにより、観察された薬物動態の差異を説明すること

<sup>138)</sup> 3 並行系列 (A、BP 及び PB) にて実施され、それぞれの系列の処置は以下のとおり。

系列 A : 1 日目は ASV のプラセボを BID 投与、2 日目はモキシフロキサシンのプラセボを単回投与、3~12 日目は ASV 軟カプセル 300mg BID 投与、13 日目はモキシフロキサシンのプラセボを単回投与された。

系列 BP : 1 日目は ASV のプラセボを BID 投与、2 日目はモキシフロキサシン 400mg を単回投与、3~12 日目は ASV プラセボ BID 投与、13 日目はモキシフロキサシンのプラセボを単回投与された。

系列 PB : 1 日目は ASV のプラセボを BID 投与、2 日目はモキシフロキサシンのプラセボを単回投与、3~12 日目は ASV プラセボ BID 投与、13 日目はモキシフロキサシン 400mg を単回投与された。

<sup>139)</sup> 処置 (ASV 又はプラセボ)、時間及び処置と時間の交互作用を固定効果とし、測定時間を一致したベースライン値が共変量とされた。

<sup>140)</sup> Tomita Y et al, *Clin Pharmacol Ther*, 94(1): 37-51, 2013

はできないと報告されている<sup>141)</sup>。

ASV の代謝に関わる主たる酵素は CYP3A4 及び CYP3A5 であるが、臨床的に意義のある CYP3A4 活性に関する遺伝的変異は知られておらず、CYP3A5 についても、CYP3A5 活性に差が認められるとされている白人と黒人/アフリカ系米国人<sup>142)</sup> との間では ASV の薬物動態に差は認められていないことから、ASV の薬物動態の人種差に関与する可能性は低いと考えた。

また、その他、ASV の薬物動態の人種差について説明可能な遺伝的要因は認められていない。

以上より、ASV の薬物動態の人種差の一因として OATP の遺伝的変異が関与していると考えられるが、OATP 以外の要因も関与する可能性は完全には否定できない。

機構は、ASV の血漿中暴露量と有害事象の発現との関連性、及び日本人における用量調節の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外第Ⅱ相試験 (AI447016 試験) では、ASV 錠 600mg QD 及び 600mg BID 投与において、200mg BID 投与よりも ALT 及び AST 上昇の発現割合及び重症度が高くなる傾向が認められ、ASV の暴露と ALT 及び AST 上昇の有害事象が関連する可能性が示唆された。国内及び海外における第Ⅱ相試験 (AI447017 試験、AI447016 試験及び AI447011 試験) 成績を用いて、Grade 2 以上の肝機能関連有害事象<sup>143)</sup> の相対リスク評価を行ったところ、ASV 錠 200mg BID 投与を受けた日本人及び外国人における Grade 2 以上の肝機能関連有害事象が発現する相対リスク比はプラセボ投与に対して、1.09 及び 1.06 と推定され、肝機能関連有害事象のリスク増大は認められなかった。ASV の肝臓への取り込みには 2 種類のトランスポーターの関与、及びトランスポーターを介さない取り込み過程の関与が示唆されている (「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (10) 薬物動態学的薬物相互作用 (ASV)、2) 薬物トランスポーターの基質性」の項参照)。ASV の血漿中暴露量の人種差の要因として、OATP の遺伝的変異が関与する可能性が考えられたが、肝取り込みトランスポーターの一方が低機能であっても、他の機序により肝臓への取り込みが補完される可能性が考えられる。日本人では外国人よりも ASV の血漿中暴露量が高いものの、肝機能関連有害事象のリスク増大が認められていないことは、ASV の肝臓中の暴露量が同程度であることに起因すると考えられた。

また、国内第Ⅱ相試験 (AI447017 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (AI447026 試験) において認められた治験薬と関連のある有害事象のうち、発現割合や臨床上での重要性を考慮し、発熱及び好酸球増加症と AUC<sub>ss</sub> の関係を検討したところ、発熱及び好酸球増加症発現例での ASV の AUC<sub>ss</sub> (中央値) は、非発現例よりそれぞれ 37%及び 45%高値を示した。この結果より、ASV 暴露量とこれらの事象との関連性が示唆されたが、ASV の薬物動態の変動が大きいこと、有害事象発現例と非発現例とで AUC<sub>ss</sub> の分布が重なり合うことから、その要因は明確にはなっていない。しかしながら、国内臨床試験において、肝機能関連有害事象以外の投与期間中に認められた Grade 3 又は Grade 4 の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、いずれも 1%以下であり、また、ASV の高い暴露量を示した AI447017 試験の ASV 錠 600mg BID (先行コホート) 投与時においても、有害事象の発現割合は 200mg BID (追加コホート) 投与時と大きな差異は認められず (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜提出された資料の

<sup>141)</sup> Niemi M et al, *Pharmacogenetics*, 14(7): 429-440, 2004

<sup>142)</sup> Xie HG et al, *Pharmacogenomics*, 5(3): 243-272, 2004

<sup>143)</sup> AST 上昇、ALT 上昇又は総ビリルビン増加

概略> (1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅱ相試験」の項参照)、ほとんどの有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、これらの試験で安全性上の問題は認められていない。

以上より用量調節の必要はないと考えた。

機構は、以下のように考える。

ASV の暴露量の人種差について、OATP 以外の要因の存在は明らかとなっていないが、一因として、OATP が関与する可能性については理解した。また、ASV の血漿中暴露量と発熱及び好酸球増加症の有害事象発現との関連は否定できないが、Grade 3 又は Grade 4 の治験薬と関連のある有害事象の発現率は高くはないこと、600mg BID 投与時においても、安全性上の問題は特段認められていないことから、日本人において用量調節は必要ないとする申請者の説明を受け入れ可能と判断した。

## (2) 肝機能障害者への使用について

申請者は、肝機能障害者における ASV の暴露量について、以下のように説明した。

肝機能障害者を対象とした薬物動態試験の結果（「<提出された資料の概略> (4) 内因性要因の検討、2) ASV 単独投与、①肝機能障害者を対象とした薬物動態試験」の項参照）、中等度肝機能障害者（Child-Pugh B）及び重度肝機能障害者（Child-Pugh C）において、ASV の暴露量は、健康成人と比較して著しく増加した（ $C_{max}$ ：5 倍及び 23 倍、AUC：10 倍及び 32 倍）。ASV は主に CYP3A を介して代謝されるが、文献報告によると、軽度の肝機能障害者では、CYP3A の基質の CL が健康成人と同程度であったのに対し、中等度及び重度肝機能障害者では健康成人の CL よりもそれぞれ約 75 及び 85%低いとされており<sup>144)</sup>、ASV の暴露量の増加は、代謝 CL の低下によるものと考えられる。以上より、中等度以上（Child-Pugh B 及び C）の肝機能障害又は非代償性肝疾患の患者については、ASV の投与は禁忌と設定することが妥当と判断した。

また、日本人 C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした PPK 解析において、肝硬変患者（Child-Pugh A）の CL/F は、非肝硬変患者の 0.65 倍と推定された。これは、肝硬変患者の ASV の AUC が非肝硬変患者よりも約 1.54 倍増加することに相当するが、国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）では、代償性肝硬変（Child-Pugh A）の有無別の安全性プロファイル及び有害事象の頻度、並びに有効性は同程度であった（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (3) 効能・効果について、2) 肝硬変患者への投与について」の項参照）。

以上より、中等度以上（Child-Pugh B 及び C）の肝機能障害又は非代償性肝疾患のある患者については、ASV の投与は禁忌としたが、Child-Pugh A の代償性肝硬変患者については、注意喚起は必要ないと考えた。

機構は、以下のように考える。

中等度及び重度の肝機能障害又は非代償性肝疾患のある患者について、ASV の投与を禁忌とすることは適切であると考ええる。また、日本人代償性肝硬変患者（Child-Pugh A）に対する DCV 及び ASV 併用投与時の有効性及び安全性の成績は限られるものの、国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）成績より、有効性及び安全性に特段の懸念はないと考えることから、注意喚起は必要ないとする申請者の説明を受け入れ可能と判断した。ただし、代償性肝硬変患者に対する有効性及び安全性については、製造販売

<sup>144)</sup> Albarmawi A et al, *British J Clin Pharmacol*, 77(1): 160-169, 2013

後にも引き続き情報収集し、得られた結果は医療現場に情報提供する必要があると考える。なお、効能・効果については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (3) 効能・効果について」の項で議論することとしたい。

### (3) 薬物相互作用について

機構は、DCV、ASV 及び国内での臨床使用において併用が想定される薬物の併用投与時において、DCV 単独投与又は ASV 単独投与において認められる薬物相互作用よりも強い影響が認められる可能性及び注意喚起の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

CYP やトランスポーターに対する作用として、DCV 及び ASV に共通する点は、P-gp 及び OATP の阻害に関する作用であることから、それぞれの単独投与による薬物相互作用よりも併用投与時に強い影響が認められる可能性のある薬物相互作用は、P-gp 及び OATP の基質に対する影響と考える。P-gp の基質であるジゴキシンについて、DCV 単独ではジゴキシンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  を 1.65 及び 1.27 倍、ASV 単独ではそれぞれ 1.09 及び 1.30 倍増加させた。当該結果より、DCV 及び ASV の添付文書において併用注意と規定したが、ジゴキシンは治療域が狭いため、DCV 及び ASV の併用投与とジゴキシンの薬物相互作用試験を実施したところ、 $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  を 1.77 及び 1.29 倍増加させた。DCV 又は ASV の単独投与とジゴキシンの併用投与時の結果と大きな変化は認められていないことから、DCV 及び ASV の併用投与による新たな注意喚起は必要ないと考える。

OATP の基質であるロスバスタチンについて、DCV 単独ではロスバスタチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  を 2.04 及び 1.58 倍、ASV 単独ではそれぞれ 1.95 及び 1.41 倍増加させた。当該結果より、DCV 及び ASV の添付文書において OATP の基質となる薬物は併用注意と規定した。DCV 及び ASV 併用投与による OATP 基質薬との薬物相互作用試験は実施していないが、OATP の基質となる薬剤の治療域が狭いという報告はされていないことから、DCV 及び ASV の併用投与による新たな注意喚起は必要ないと考える。

また、CYP による相互作用に DCV と ASV に共通した特性はないが、ASV 単独との薬物相互作用試験が臨床用量を超える用量であったこと及び経口避妊薬は臨床的に併用が想定されることから、臨床用量での DCV 及び ASV との薬物相互作用試験を実施した。ASV 錠 600mg BID と経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びノルゲスチメート）の併用投与時に、経口避妊薬の暴露量は約 20～30%低下したが、DCV 錠 60mg 単独との併用投与時には、暴露に影響は認められなかった。DCV 錠 60mg QD 及び ASV 軟カプセル 100mg BID と経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びノルエチンドロン）の併用投与時には、経口避妊薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。なお、ASV 単独投与時と DCV 及び ASV の併用投与時に、経口避妊薬の暴露量への影響が異なった理由として、ASV の用量依存的な CYP3A4 誘導作用が影響していると考えられ、ASV の臨床用量（ASV 軟カプセル 100mg BID）においては、経口避妊薬との併用に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

DCV 単独、ASV 単独、DCV 及び ASV 併用投与時の薬物相互作用試験の結果から、DCV 及び ASV 併用投与時の薬物相互作用について、追加の注意喚起は必要ないとする申請者の説明は受け入れ可能と判断した。なお、DCV 及び ASV 併用投与時と併用薬物との相互作用の可能性については、製造販売

後にも引き続き情報収集し、得られた結果は適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本申請に際し、DCV 及び ASV の 2 剤併用投与の有効性及び安全性に関する評価資料として、3 試験（国内第Ⅱ相試験 1 試験、国内第Ⅲ相試験 1 試験及び海外第Ⅱ相試験 1 試験）の成績が提出された。また、参考資料として 6 試験（国内第Ⅱ相試験 2 試験及び海外第Ⅱ相試験 4 試験）の成績が提出された。評価資料として提出された臨床試験の概要は、表 46 のとおりである。なお、DCV の用量は、ダクラタスビルとしての量で示している。

表 46 臨床試験（評価資料）

	相	対象	主な目的	被験者数	用法・用量
国内	Ⅱ	genotype 1 C 型慢性肝炎患者 (AI447017 試験)	Null-responder (先行コホート)	10	ASV 錠 600mg BID、DCV 錠 60mg QD を 24 週間
			Null-responder (追加コホート)	11	ASV 錠 200mg BID、DCV 錠 60mg QD を 24 週間
			IFN 治療不適格未治療/不耐容患者	22	ASV 錠 200mg BID、DCV 錠 60mg QD を 24 週間
	Ⅲ	genotype 1b C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者 (AI447026 試験)	Non-responder	87	ASV 軟カプセル 100mg BID、DCV 錠 60mg QD を 24 週間
			IFN 治療不適格未治療/不耐容患者	135	
海外	Ⅱ	genotype 1 C 型慢性肝炎患者 (AI447011 試験)	Null-responder	A 群:11	ASV 錠 600mg BID、DCV 錠 60mg QD を 24 週間
				A1 群:18	ASV 錠 200mg BID、DCV 錠 60mg QD を 24 週間
				A2 群:20	ASV 錠 200mg QD、DCV 錠 60mg QD を 24 週間
				B 群:10	ASV 錠 600mg BID、DCV 錠 60mg QD を PegIFNα/RBV との併用 24 週間
				B1 群:20	ASV 錠 200mg BID、DCV 錠 60mg QD を PegIFNα/RBV との併用で 24 週間
				B2 群:21	ASV 錠 200mg QD、DCV 錠 60mg QD を PegIFNα/RBV との併用で 24 週間

#### (1) 日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.2：AI447017 試験＜2010 年 4 月～2012 年 5 月＞）

Null-responder<sup>120)</sup> 及び IFN 治療不適格未治療<sup>121)</sup>/不耐容<sup>122)</sup> の C 型慢性肝炎（genotype 1）患者〔目標例数 40 例：Null-responder（先行コホート）10 例、Null-responder（追加コホート）10 例及び IFN 治療不適格未治療/不耐容患者 20 例〕を対象に、DCV 及び ASV 併用療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、Null-responder（先行コホート）では、ASV 錠 600mg<sup>145)</sup> BID 及び DCV 錠 60mg QD を、Null-responder（追加コホート）及び IFN 治療不適格未治療/不耐容患者では、ASV 錠 200mg BID 及び DCV 錠 60mg QD を、それぞれ 24 週間併用経口投与することと設定された。

本試験に組み入れられた 49 例のうち、治験薬が投与されなかった 6 例（いずれも組み入れ基準の逸脱）を除く 43 例〔Null-responder（先行コホート）10 例、Null-responder（追加コホート）11 例及び IFN 治療不適格未治療/不耐容患者 22 例〕が有効性及び安全性解析対象集団とされた。

主要評価項目である SVR12<sup>146)</sup> 率は、Null-responder（先行コホート）90.0%（9/10 例）、Null-responder

<sup>145)</sup> 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（AI447016 試験）成績より、ASV 錠 600mg 投与によって ALT 上昇及び AST 上昇の発現割合が高くなることが示唆されたため、試験実施途中で 200mg BID に減量することとされた。

<sup>146)</sup> 投与終了 12 週後に HCV RNA が定量下限（15IU/mL）未満

(追加コホート) 90.9% (10/11 例) 及び IFN 治療不適格未治療/不耐容患者 63.6% (14/22 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は 93.0% (40/43 例) に認められ、副作用<sup>147)</sup> (臨床検査値異常変動を含む) は 93.0% (40/43 例) に認められた。合計で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、表 47 のとおりであった。

表 47 合計で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象				副作用			
	合計	Null-responder (先行コホート)	Null-responder (追加コホート)	IFN 治療 不適格未治療 /不耐容患者	合計	Null-responder (先行コホート)	Null-responder (追加コホート)	IFN 治療 不適格未治療 /不耐容患者
例数	43	10	11	22	43	10	11	22
全体	40 (93.0)	10 (100)	11 (100)	19 (86.4)	40 (93.0)	10 (100)	11 (100)	19 (86.4)
好酸球増加症	5 (11.6)	1 (10.0)	0	4 (18.2)	5 (11.6)	1 (10.0)	0	4 (18.2)
腹部不快感	5 (11.6)	2 (20.0)	1 (9.1)	2 (9.1)	4 (9.3)	2 (20.0)	1 (9.1)	1 (4.5)
悪心	3 (7.0)	0	1 (9.1)	2 (9.1)	3 (7.0)	0	1 (9.1)	2 (9.1)
倦怠感	5 (11.6)	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (13.6)	5 (11.6)	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (13.6)
発熱	8 (18.6)	2 (20.0)	1 (9.1)	5 (22.7)	8 (18.6)	2 (20.0)	1 (9.1)	5 (22.7)
鼻咽頭炎	14 (32.6)	2 (20.0)	4 (36.4)	8 (36.4)	8 (18.6)	1 (10.0)	2 (18.2)	5 (22.7)
ALT 増加	12 (27.9)	2 (20.0)	4 (36.4)	6 (27.3)	12 (27.9)	2 (20.0)	4 (36.4)	6 (27.3)
AST 増加	10 (23.3)	2 (20.0)	4 (36.4)	4 (18.2)	10 (23.3)	2 (20.0)	4 (36.4)	4 (18.2)
食欲減退	3 (7.0)	0	0	3 (13.6)	3 (7.0)	0	0	3 (13.6)
背部痛	4 (9.3)	1 (10.0)	2 (18.2)	1 (4.5)	2 (4.7)	1 (10.0)	0	1 (4.5)
頭痛	14 (32.6)	3 (30.0)	5 (45.5)	6 (27.3)	13 (30.2)	2 (20.0)	5 (45.5)	6 (27.3)
そう痒症	3 (7.0)	0	1 (9.1)	2 (9.1)	2 (4.7)	0	1 (9.1)	1 (4.5)
発疹	3 (7.0)	0	1 (9.1)	2 (9.1)	3 (7.0)	0	1 (9.1)	2 (9.1)

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、5 例 [発熱 3 例、胃腸炎、血中ビリルビン増加、ALT 増加、AST 増加及び心気症各 1 例 (重複含む)] に認められ、胃腸炎は治験薬と関連なしと判断され、いずれの事象も転帰は回復であった。中止に至った有害事象は 4 例 (血中ビリルビン増加、AST 増加、リンパ球減少症及び ALT 増加各 1 例) に認められ、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断されたが、転帰は回復であった。なお、リンパ球減少症は DCV 及び ASV 併用投与にて効果不十分と判断され、PegIFN $\alpha$ /RBV を追加した被験者において発現した。

## (2) 日本人 C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1 : AI447026 試験<2012 年 1 月~2013 年 6 月>)

Non-responder<sup>123)</sup> 及び IFN 治療不適格未治療<sup>124)</sup> /IFN 不耐容<sup>122)</sup> の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変<sup>148)</sup> (genotype 1b) 患者 (目標例数 200 例 : Non-responder 80 例、IFN 治療不適格未治療/不耐容患

<sup>147)</sup> 治験責任医師により、治験薬と「関連あり」と判断された有害事象

<sup>148)</sup> 肝硬変は肝生検又は腹腔鏡で診断され、それらが行われなかった患者では、以下の計算式が正の場合に肝硬変、負の場合に慢性肝炎

者 120 例) を対象に、DCV 及び ASV 併用療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 24 施設で実施された。

用法・用量は、ASV 軟カプセル 100mg BID 及び DCV 錠 60mg QD を 24 週間併用経口投与することと設定された。

本試験に組み入れられた 259 例のうち、治験薬が投与されなかった 37 例(組み入れ基準の逸脱 34 例及び同意撤回 3 例)を除く 222 例(Non-responder 87 例及び IFN 治療不適格未治療/不耐容患者 135 例)全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。

主要評価項目である SVR24 率 [95%信頼区間] は、Non-responder で 80.5 [72.1, 88.8] %及び IFN 治療不適格未治療/不耐容患者で 87.4 [81.8, 93.0] %であった。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は 86.5% (192/222 例)に認められ、副作用<sup>147)</sup>(臨床検査値異常変動を含む)は 57.7% (128/222 例)に認められた。合計で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、表 48 のとおりであった。

表 48 合計で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象			副作用		
	合計	Non-responder	IFN 治療不適格 未治療例/不耐容患者	合計	Non-responder	IFN 治療不適格 未治療例/不耐容患者
例数	222	87	135	222	87	135
全体	192 (86.5)	74 (85.1)	118 (87.4)	128 (57.7)	51 (58.6)	77 (57.0)
鼻咽頭炎	67 (30.2)	27 (31.0)	40 (29.6)	6 (2.7)	3 (3.4)	3 (2.2)
下痢	22 (9.9)	10 (11.5)	12 (8.9)	14 (6.3)	7 (8.0)	7 (5.2)
悪心	12 (5.4)	6 (6.9)	6 (4.4)	9 (4.1)	6 (6.9)	3 (2.2)
ALT 増加	35 (15.8)	11 (12.6)	24 (17.8)	35 (15.8)	11 (12.6)	24 (17.8)
AST 増加	28 (12.6)	10 (11.5)	18 (13.3)	28 (12.6)	10 (11.5)	18 (13.3)
頭痛	35 (15.8)	17 (19.5)	18 (13.3)	22 (9.9)	12 (13.8)	10 (7.4)
発熱	27 (12.2)	15 (17.2)	12 (8.9)	24 (10.8)	13 (14.9)	11 (8.1)
関節痛	13 (5.9)	7 (8.0)	6 (4.4)	6 (2.7)	5 (5.7)	1 (0.7)

例数 (%)

レスキュー療法 (DCV、ASV 及び PegIFN $\alpha$ /RBV) 中に発現した有害事象は含まれていない。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 13 例 [第 2 度熱傷、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、CRP 増加、食道静脈瘤出血、带状疱疹、関節周囲炎、統合失調感情障害、重症筋無力症、心筋梗塞、発熱、虫垂炎、腎盂腎炎、基底細胞癌及び肝細胞癌各 1 例 (重複含む)] に認められ、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、CRP 増加、重症筋無力症及び発熱は、治験薬と関連ありと判断され、いずれの事象も転帰は回復であった。中止に至った有害事象は 11 例 [ALT 増加及び AST 増加各 10 例、血中ビリルビン増加 3 例、CRP 増加、好酸球増加症、非定型抗酸菌症及び重症筋無力症各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった。

### (3) 外国人 C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.3 : AI447011 試験<2009 年 12 月 日～継続中 (データベースロック日 20 年 月 日)>)

Null-responder<sup>120)</sup> の C 型慢性肝炎 (genotype 1<sup>149)</sup>) 患者 (目標例数 100 例 : 先行コホート A 群 10 例、追加コホート A1 群 20 例、追加コホート A2 群 20 例、先行コホート B 群 10 例、追加コホート B1 群 20 例、追加コホート B2 群 20 例) を対象に、DCV 及び ASV 併用療法並びに DCV、ASV 及び PegIFN $\alpha$ /RBV

と診断された。なお、代償期であることは Child-Pugh 分類によって判断され、Child-Pugh A の患者が組み入れられた。肝硬変患者は全体の約 10% (IFN 治療不適格未治療/不耐容患者約 12 例、Non-responder 約 8 例) 組み入れることとされた。

$Z = 0.124 \times (\gamma\text{-globulin } (\%) ) + 0.001 \times (\text{hyaluronate } (\mu\text{g } l^{-1}) ) - 0.075 \times (\text{platelet } ( \times 10^4 \text{ counts per } mm^3 ) ) - 0.413 \times \text{gender (male, 1; female, 2)} - 2.005$

<sup>149)</sup> 先行コホート A 群の genotype 1a 感染被験者における SVR24 率は genotype 1b 感染被験者における SVR24 率と比較して低かったため、追加コホートは genotype 1b の患者に限定された。

併用療法の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間試験が米国、フランス及びプエルトリコの3カ国、計20施設で実施された。

用法・用量は、先行コホート A 群では ASV 錠 600mg<sup>150)</sup> BID を、追加コホート A1 群では ASV 錠 200mg BID を、追加コホート A2 群では ASV 錠 200mg QD を、それぞれ DCV 錠 60mg QD と 24 週間併用経口投与することと設定された。また、先行コホート B 群では ASV 錠 600mg BID 経口投与を、追加コホート B1 群では ASV 錠 200mg BID 経口投与を、追加コホート B2 群では ASV 錠 200mg QD 経口投与を、それぞれ DCV 錠 60mg QD 経口投与及び PegIFN $\alpha$ /RBV<sup>151)</sup> と 24 週間併用投与することと設定された。

先行コホートでは、無作為化され、治験薬が投与された 21 例（A 群 11 例及び B 群 10 例）が有効性及び安全性解析対象集団とされた。追加コホート A1 群及び A2 群では、無作為化され、治験薬が投与された 38 例（A1 群 18 例及び A2 群 20 例）、追加コホート B1 群及び B2 群では、無作為化され、治験薬が投与された 41 例（B1 群 20 例及び B2 群 21 例）が有効性及び安全性解析対象集団とされた。

先行コホートで主要評価項目とされた、successful response<sup>152)</sup> 及び RVR<sup>153)</sup> を達成した被験者の割合並びに SVR12 率は、A 群でそれぞれ 90.0% (9/10 例)、63.6% (7/11 例) 及び 36.4% (4/11 例) であり、B 群でそれぞれ 81.8% (9/11 例)、60.0% (6/10 例) 及び 100% (10/10 例) であった。追加コホートで主要評価項目とされた SVR12 率は、A1 群及び A2 群でそれぞれ 77.8% (14/18 例) 及び 65.0% (13/20 例) であり、B1 群及び B2 群でそれぞれ 95.0% (19/20 例) 及び 95.2% (20/21 例) であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は先行コホート A 群 90.9% (10/11 例)、先行コホート B 群 100% (10/10 例)、追加コホート A1 群 94.4% (17/18 例)、追加コホート A2 群 100% (20/20 例)、追加コホート B1 群 100% (20/20 例)、追加コホート B2 群 100% (21/21 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた有害事象は、表 49 のとおりであった。

表 49 いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた有害事象

事象名	先行コホート		追加コホート			
	A 群	B 群	A1 群	A2 群	B1 群	B2 群
例数	11 例	10 例	18 例	20 例	20 例	21 例
全体	10 (90.9)	10 (100)	17 (94.4)	20 (100)	20 (100)	21 (100)
貧血	0	2 (20.0)	0	0	5 (25.0)	3 (14.3)
好中球減少症	0	3 (30.0)	0	0	3 (15.0)	2 (9.5)
靨粒腫	0	0	0	0	2 (10.0)	1 (4.8)
霧視	1 (9.1)	0	1 (5.6)	0	1 (5.0)	3 (14.3)
視力低下	0	0	0	0	2 (10.0)	1 (4.8)
腹部膨満	1 (9.1)	0	2 (11.1)	1 (5.0)	0	0
腹痛	0	2 (20.0)	2 (11.1)	1 (5.0)	3 (15.0)	4 (19.0)
上腹部痛	0	2 (20.0)	1 (5.6)	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	2 (10.0)	0
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (5.0)	0	2 (9.5)
便秘	0	2 (20.0)	1 (5.6)	0	2 (10.0)	1 (4.8)
下痢	7 (63.6)	7 (70.0)	5 (27.8)	6 (30.0)	9 (45.0)	7 (33.3)
消化不良	0	2 (20.0)	1 (5.6)	0	0	2 (9.5)
胃食道逆流性疾患	0	2 (20.0)	3 (16.7)	0	0	1 (4.8)
痔核	0	1 (10.0)	1 (5.6)	0	4 (20.0)	1 (4.8)
悪心	1 (9.1)	5 (50.0)	3 (16.7)	3 (15.0)	7 (35.0)	3 (14.3)

<sup>150)</sup> 2010 年 9 月 21 日、試験継続中のすべての被験者に対して ASV の用量を 600mg BID から 200mg BID に減量することと設定された（治験実施計画書改訂第 6 版）。

<sup>151)</sup> 用法・用量は、PegIFN $\alpha$ -2a の 1 回 180 $\mu$ g を週 1 回皮下投与、RBV の 400mg（体重 75kg 以下）又は 600mg（体重 75kg 超）を朝食後に、600mg を夕食後に投与することと設定された。

<sup>152)</sup> 投与 2 週後に HCV RNA が定量下限（10IU/mL）未満である、又は血漿中の HCV RNA 量がベースラインから 2 log<sub>10</sub>IU/mL 以上減少してリバウンドが認められない

<sup>153)</sup> 投与 4 週後に HCV RNA が定量下限（10IU/mL）未満

事象名	先行コホート		追加コホート			
	A 群	B 群	A1 群	A2 群	B1 群	B2 群
例数	11 例	10 例	18 例	20 例	20 例	21 例
全体	10 (90.9)	10 (100)	17 (94.4)	20 (100)	20 (100)	21 (100)
嘔吐	0	2 (20.0)	0	0	1 (5.0)	2 (9.5)
無力症	0	1 (10.0)	3 (16.7)	4 (20.0)	6 (30.0)	12 (57.1)
悪寒	3 (27.3)	1 (10.0)	0	1 (5.0)	4 (20.0)	4 (19.0)
疲労	5 (45.5)	7 (70.0)	5 (27.8)	2 (10.0)	8 (40.0)	5 (23.8)
インフルエンザ様疾患	0	2 (20.0)	2 (11.1)	2 (10.0)	4 (20.0)	7 (33.3)
注射部位紅斑	0	0	0	0	1 (5.0)	2 (9.5)
注射部位血腫	0	1 (10.0)	0	0	0	2 (9.5)
易刺激性	1 (9.1)	2 (20.0)	2 (11.1)	0	7 (35.0)	6 (28.6)
疼痛	1 (9.1)	2 (20.0)	0	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (4.8)
発熱	3 (27.3)	1 (10.0)	0	0	1 (5.0)	3 (14.3)
乾燥症	0	0	0	1 (5.0)	0	2 (9.5)
気管支炎	0	1 (10.0)	0	2 (10.0)	0	0
インフルエンザ	0	0	0	2 (10.0)	0	1 (4.8)
鼻咽頭炎	0	0	0	2 (10.0)	0	2 (9.5)
副鼻腔炎	2 (18.2)	1 (10.0)	0	2 (10.0)	0	0
鼻炎	0	0	1 (5.6)	0	0	2 (9.5)
尿路感染	1 (9.1)	2 (20.0)	2 (11.1)	1 (5.0)	2 (10.0)	2 (9.5)
体重増加	0	0	0	2 (10.0)	0	0
体重減少	0	1 (10.0)	0	0	0	2 (9.5)
食欲減退	1 (9.1)	1 (10.0)	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (10.0)	3 (14.3)
関節痛	0	2 (20.0)	3 (16.7)	0	6 (30.0)	4 (19.0)
背部痛	0	0	2 (11.1)	3 (15.0)	0	2 (9.5)
筋痙攣	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)	3 (15.0)	1 (4.8)
筋肉痛	1 (9.1)	1 (10.0)	4 (22.2)	1 (5.0)	2 (10.0)	8 (38.1)
四肢痛	0	0	0	2 (10.0)	0	0
腱炎	0	0	1 (5.6)	2 (10.0)	1 (5.0)	0
浮動性めまい	1 (9.1)	2 (20.0)	0	0	3 (15.0)	0
頭痛	5 (45.5)	5 (50.0)	8 (44.4)	8 (40.0)	12 (60.0)	9 (42.9)
不安	0	1 (10.0)	1 (5.6)	1 (5.0)	3 (15.0)	2 (9.5)
うつ病	0	1 (10.0)	0	2 (10.0)	2 (10.0)	0
不眠症	1 (9.1)	3 (30.0)	3 (16.7)	3 (15.0)	9 (45.0)	3 (14.3)
咳嗽	2 (18.2)	2 (20.0)	3 (16.7)	0	3 (15.0)	4 (19.0)
呼吸困難	0	2 (20.0)	1 (5.6)	0	3 (15.0)	6 (28.6)
脱毛症	0	1 (10.0)	0	1 (5.0)	6 (30.0)	8 (38.1)
皮膚炎	0	2 (20.0)	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	3 (30.0)	3 (16.7)	0	5 (25.0)	5 (23.8)
湿疹	0	1 (10.0)	0	0	1 (5.0)	2 (9.5)
紅斑	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (9.5)
そう痒症	1 (9.1)	1 (10.0)	3 (16.7)	1 (5.0)	3 (15.0)	8 (38.1)
発疹	0	0	2 (11.1)	1 (5.0)	4 (20.0)	7 (33.0)

例数 (%)

レスキュー療法 (DCV、ASV 及び PegIFNα/RBV) 中に発現した有害事象は含まれていない。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は A1 群 1 例 (パニック発作)、A2 群 2 例 (前腕骨折及び前立腺癌各 1 例)、B1 群 3 例 (扁平上皮癌、DCV の偶発的過量投与及び DCV の過量投与各 1 例) に認められ、B1 群の DCV の偶発的過量投与は治験薬と関連ありと判断されたが、いずれの事象も転帰は回復であった。中止に至った有害事象は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 有効性について

機構は、以下の検討を行ったところ、DCV 及び ASV 併用投与の有効性は示されたものと判断した。ただし、genotype 1a の HCV 感染患者に対する DCV 及び ASV 併用投与の有効性成績を医療現場に情報提供する必要があると判断した。また、耐性変異と有効性との関連について医療現場に情報提供する

とともに、DCV 及び ASV 併用投与の開始前には耐性検査を実施することが望ましい旨を注意喚起すべきと判断した。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

## 1) 試験デザインについて

申請者は、日本人 C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者（genotype 1b）を対象とした国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）の対象患者を IFN 治療不適格未治療/不耐容患者及び Non-responder に限定したこと並びに非対照試験として実施したことの適切性について、以下のように説明している。

AI447026 試験を開始した当時（2012 年 1 月）、未治療の C 型慢性肝炎患者に対しては PegIFNα-2b/RBV とテラプレビルを併用した 3 剤併用療法（以下、「PegIFNα/RBV/テラプレビル併用療法」）が承認されており（承認日：2011 年 9 月 26 日）、前治療再燃の患者でも高い SVR24 率が報告されていた一方で、IFN 治療不適格未治療/不耐容患者に対して SVR の達成が期待できる治療法は存在しなかった。また、Non-responder に対する治療法として、PegIFNα/RBV/テラプレビル併用療法が選択肢のひとつとされていたが、当該治療による SVR24 率 [95%信頼区間] は 34.4 [18.6, 53.2] %と報告されており<sup>154)</sup>、十分な治療効果が期待できる治療法は存在しなかった。

以上より、C 型慢性肝炎患者のうち、アンメットメディカルニーズと考えられた IFN 治療不適格未治療/不耐容患者及び Non-responder に限定した開発を先行することとした。なお、未治療の C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AI447031 試験）は現在実施中である。

対照群の設定について、C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者における HCV の自然排除は非常にまれであり、IFN 治療不適格未治療/不耐容患者に対して SVR の達成が期待できる治療選択肢はなかったこと、国内第Ⅱ相試験（AI447017 試験）における Null-responder の DCV 及び ASV 併用投与の SVR24 率 [95%信頼区間] が 90.9 [58.7, 99.8] %であり、Non-responder に対する PegIFNα/RBV/テラプレビル併用療法の臨床試験成績を考慮すると、PegIFNα/RBV/テラプレビル併用療法等を対照群に設定して比較試験を行うことは困難と考えた。

以上より、国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）を非盲検非対照試験として実施したことは適切であったと考える。

機構は、以下のように考える。

C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者における HCV の自然排除は非常にまれであり、IFN 治療不適格未治療/不耐容患者に対して SVR の達成が期待できる治療選択肢はなかったこと及び Non-responder に対する PegIFNα/RBV/テラプレビル併用療法の臨床試験成績、並びに DCV 及び ASV 併用投与によって期待された SVR24 率を考慮すると、臨床試験の実施可能性の観点から、当該試験において対照群を設定しなかったことはやむを得なかったと考える。

## 2) 有効性の評価結果について

申請者は、Non-responder 及び IFN 治療不適格未治療/不耐容患者に対する DCV 及び ASV 併用投与の有効性について、以下のように説明している。

<sup>154)</sup> テラビック錠 250mg 承認申請資料（2.7.3.臨床の有効性の概要）

国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）において、Non-responder の SVR24 率 [95%信頼区間] は、80.5 [72.1, 88.8] %であり、SVR24 率は、PegIFNα/RBV/テラプレビル併用療法の成績を参考として、事前に設定された閾値 SVR24 率 (45%) よりも高かったこと、IFN 治療不適格未治療/不耐容患者の SVR24 率 [95%信頼区間] は、87.4 [81.8, 93.0] %であり、SVR24 率は、臨床上的有用性を参考に事前に設定された閾値 SVR24 率 (30%) よりも高かったことから、当該患者に対して DCV 及び ASV 併用投与の有効性は示されたと考える。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性の部分集団別のウイルス学的効果は、表 50 のとおりであり、NS5A 領域の Y93H 変異及び L31M/V 変異を除いておおむね同様であった。

表 50 部分集団別の SVR24 率（国内第Ⅲ相試験：AI447026 試験）

背景因子		SVR24 率		
		合計 222 例	Non-responder 87 例	IFN 治療不適格 未治療/不耐容患者 135 例
年齢	65 歳未満	108/133 (81.2)	47/60 (78.3)	61/73 (83.6)
	65 歳以上	80/89 (89.9)	23/27 (85.2)	57/62 (91.9)
性別	男性	64/77 (83.1)	32/39 (82.1)	32/38 (84.2)
	女性	124/145 (85.5)	38/48 (79.2)	86/97 (88.7)
HCV RNA 量	800,000 IU/mL 以上	157/189 (83.1)	64/80 (80.0)	93/109 (85.3)
	800,000 IU/mL 未満	31/33 (93.9)	6/7 (85.7)	25/26 (96.2)
線維化の程度	慢性肝炎	168/200 (84.0)	60/76 (78.9)	108/124 (87.1)
	代償性肝硬変 (Child-Pugh A)	20/22 (90.9)	10/11 (90.9)	10/11 (90.9)
ベースライン ALT 値	Grade 0	67/84 (79.8)	16/24 (66.7)	51/60 (85.0)
	Grade 1-4 <sup>a)</sup>	121/138 (87.7)	54/63 (85.7)	67/75 (89.3)
IFN 治療歴	IFN 不適格未治療	85/100 (85.0)	—	85/100 (85.0)
	IFN 不耐容	33/35 (94.3)	—	33/35 (94.3)
前治療の IFN に対する 反応性	Null responder	39/48 (81.3)	39/48 (81.3)	—
	Partial responder <sup>b)</sup>	28/36 (77.8)	28/36 (77.8)	—
IL-28B rs12979860 遺伝子型	CC	93/110 (84.5)	14/16 (87.5)	79/94 (84.0)
	CT	90/106 (84.9)	52/66 (78.8)	38/40 (95.0)
	TT	5/6 (83.3)	4/5 (80.0)	1/1 (100)
IL-28B rs8099917 遺伝子型	GG	5/6 (83.3)	4/5 (80.0)	1/1 (100)
	GT	86/102 (84.3)	49/63 (77.8)	37/39 (94.9)
	TT	95/112 (84.8)	17/19 (89.5)	78/93 (83.9)
NS5A 耐性変異 Y93H 変異 <sup>c)</sup>	有	13/30 (43.3)	3/9 (33.3)	10/21 (47.6)
	無	168/184 (91.3)	66/77 (85.7)	102/107 (95.3)
NS5A 耐性変異 L31M/V 変異 <sup>c)</sup>	有	2/8 (25.0)	1/6 (16.7)	1/2 (50.0)
	無	179/206 (86.9)	68/80 (85.0)	111/126 (88.1)
体重	50kg 未満	59/65 (90.8)	17/20 (85.0)	42/45 (93.3)
	50kg 以上 60kg 未満	66/82 (80.5)	23/30 (76.7)	43/52 (82.7)
	60kg 以上 70kg 未満	45/54 (83.3)	22/28 (78.6)	23/26 (88.5)
	70kg 以上	18/21 (85.7)	8/9 (88.9)	10/12 (83.3)
BMI	25kg/m <sup>2</sup> 以下	151/179 (84.4)	60/74 (81.1)	91/105 (86.7)
	25kg/m <sup>2</sup> 超 30kg/m <sup>2</sup> 以下	31/36 (86.1)	9/12 (75.0)	22/24 (91.7)
	30kg/m <sup>2</sup> 超	6/7 (85.7)	1/1 (100)	5/6 (83.3)

例数 (%)

a) Division of Autoimmune Immunodeficiency Disorders (DAIDS) の成人及び小児の有害事象の重症度分類表 (Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events) バージョン 1.0 によって分類。

b) PegIFNα/RBV 又は IFN β/RBV を 12 週間以上投与後に HCV RNA 量がベースラインから 2 log<sub>10</sub> 以上減少したが、HCV RNA が定量下限 (検出されず) 未満とならなかった患者。

c) ベースライン時においてアミノ酸配列の情報が得られなかった 8 例 (IFN 治療不適格未治療/不耐容患者 7 例、Non-responder 1 例) を除く。

機構は、以下のよう考える。

国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）において、Non-responder 及び IFN 治療不適格未治療/不耐容患者の各対象集団における有効性の評価について、仮説検証は実施されなかったものの、「(1) 有効性について、1) 試験デザインについて」の項のとおり、当該患者に対して有効な治療法が存在せず、得ら

れた SVR24 率は 80.5 [72.1, 88.8] %及び 87.4 [81.8, 93.0] %であり、臨床的に意義のあるものと考え  
る。

以上より、Non-responder 及び IFN 治療不適格未治療/不耐容患者に対する DCV 及び ASV 併用投与  
の一定の有効性は期待できると判断した。

### 3) genotype 1a の C 型慢性肝炎患者に対する有効性について

機構は、genotype 1a の HCV に対する DCV 及び ASV 併用投与の有効性について、申請者に説明を  
求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外前期第Ⅱ相試験（AI447011 試験）において、genotype 1a の Null-responder 9 例に対して DCV 及  
び ASV 併用投与を行ったところ、SVR24 率は 22.2% (2/9 例) であり、genotype 1b の SVR24 率 100%  
(2/2 例) と比較して低率であった。しかしながら、本試験における被験者数は非常に限られており、  
genotype 1a の患者に対する有効性は不明であると考ええる。なお、当該試験成績より DCV 及び ASV 併  
用投与の genotype 1b HCV 感染患者に限定し開発することとした。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験における genotype 1a の HCV 感染患者に対する有効性について、評価可能で十分な試  
験成績は得られておらず、genotype 1a の HCV 感染患者に対する DCV 及び ASV 併用投与の有効性は  
不明であると考ええる。なお、効能・効果における genotype の規定については、「＜審査の概略＞ (3)  
効能・効果について」の項で議論することとしたい。

### 4) ウイルス変異の有効性への影響について

申請者は、DCV 及び ASV 併用投与時における有効性の耐性変異との関連について、以下のように  
説明している。

国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）及び国内第Ⅱ相試験（AI447017 試験、追加コホート）において  
DCV 及び ASV を併用投与された 255 例並びに海外第Ⅱ相試験（AI447011 試験、A1 群）において DCV  
及び ASV を併用投与された 18 例の遺伝子型データが解析された。ベースライン時に確認された NS5A  
及び NS3 領域の主な変異別の SVR24 率は、表 51 のとおりであった。

表 51 ベースラインの変異別の SVR24 率 (AI447026 試験、AI447017 試験及び AI447011 試験の統合解析)

	SVR24 達成例数/変異陽性例 [SVR24 率 (%) ]	SVR24 達成例数/変異陰性例 [SVR24 率 (%) ]
NS5A 領域変異評価例数	264 例	
Q54E/G/H/L/N/V/Y	82/99 (82.8)	139/165 (84.2)
Y93F/H/S	18/41 (43.9)	203/223 (91.0)
R30K/L/Q	30/35 (85.7)	191/229 (83.4)
Q62A/E/H/K/L/N/P/R/S/V	21/22 (95.5)	200/242 (82.6)
L28/M/V	15/19 (78.9)	206/245 (84.1)
P58A/L/S/T	17/20 (85.0)	204/244 (83.6)
A92E/P/T/V	15/19 (78.9)	206/245 (84.1)
L31F/M/V	3/10 (30.0)	218/254 (85.8)
NS3 領域変異評価例数	271 例	
S122C/G/N/T	73/86 (84.9)	154/185 (83.2)
Q80L/K	26/33 (78.8)	201/238 (84.5)
T54S	5/6 (83.3)	222/265 (83.8)
D168E	1/2 (50.0)	226/269 (84.0)
N77A/S	2/2 (100)	215/269 (79.9)
F169L	2/2 (100)	215/269 (79.9)

例数 (%)

AI447026 試験、AI447017 試験及び AI447011 試験の統合解析対象例数は 273 例

また、AI447026 試験、AI447017 試験及び AI447011 試験の統合解析において、ウイルス学的無効となった被験者のうち、43/45 例で無効時点での耐性検査の結果が得られており、40 例 (93.0%) で NS5A Y93H/N、39 例 (90.7%) で NS5A L31F/I/M/V、及び 37 例 (86.0%) で NS3 D168A/E/N/T/V/Y が認められた。ベースラインでの薬剤耐性変異別に無効時点でこれらの耐性変異が認められた被験者は表 52 のとおりであった。なお、治療無効時点で NS5A 及び NS3 領域の両方に耐性変異が検出された被験者は 37 例 (86.0%) であった。

表 52 ウイルス学的無効となった被験者の薬剤耐性変異状況 (AI447026 試験 AI447017 試験及び AI447011 試験の統合解析)

	ベースラインでの耐性変異		
	NS5A 領域		NS3 領域
	Y93H/N 変異 (39 例)	L31F/I/M/V 変異 (10 例)	D168E 変異 (2 例)
無効時点での耐性変異			
NS5A Y93H/N	23 (59.0)	7 (70.0)	1 (50.0)
NS5A L31F/I/M/V	21 (53.8)	7 (70.0)	1 (50.0)
NS3 D168A/E/N/T/V/Y	20 (51.3)	6 (60.0)	1 (50.0)

例数 (%)

AI447026 試験、AI447017 試験及び AI447011 試験の統合解析における SVR24 率は、ベースラインで Y93H を有する被験者で 41.0% (16/39 例)、L31M/V 変異を有する被験者で 22.2% (2/9 例) であった。また、SVR24 非達成に関連する因子を検討した結果は、表 53 のとおりであった。

表 53 SVR24 非達成に関連する因子 (AI447026 試験、AI447017 試験及び AI447011 試験の統合解析)

	オッズ比 [95%信頼区間]
肝硬変：あり vs. なし	0.57 [0.10, 3.26]
コホート：IFN 治療不適格未治療/不耐容例 vs. Non-responder	0.87 [0.33, 2.27]
IL28B SNP：non-CC vs. CC	1.58 [0.57, 4.38]
HCV RNA 量：800kIU/mL 未満 vs. 800kIU/mL 以上	0.43 [0.08, 2.31]
性別：男性 vs. 女性	0.82 [0.35, 1.87]
Y93H 変異：あり vs. なし	17.81 [7.17, 44.25]
L31M/V 変異：あり vs. なし	26.81 [4.61, 155.7]

IL28B SNP：IL28B rs12979860

多変量ロジスティック回帰モデルを用いて算出

表中の各因子カテゴリの右側がオッズ比の基準

以上より、ベースラインで Y93H 変異及び L31M/V 変異を有する被験者ではこれらの変異がない被験者と比較して SVR24 率が低く、Y93H 変異及び L31M/V 変異は治療無効の予測因子であることが示

された。しかしながら、ベースラインで Y93H 変異及び L31M/V 変異を有する被験者の割合は高くはなく、当該患者でも一定の SVR24 率を示したことから、DCV 及び ASV 併用投与を推奨できると考えており、また、投与開始前に耐性変異の有無を確認することは必須ではないと考える。

機構は、以下のように考える。

ベースラインで NS5A 領域の耐性変異を有する C 型慢性肝炎患者又は C 型代償性肝硬変患者の割合は低く、DCV 及び ASV 併用投与が有効である患者は存在するものの、DCV 及び ASV 併用投与前に当該変異を有する患者集団における SVR24 率は、変異がない患者集団と比較して低率であった。また、治療無効となった被験者における DCV 及び ASV 併用投与後の耐性検査結果では NS3 領域及び NS5A 領域の耐性変異が高率であり、ベースライン時に薬剤耐性変異を有していた被験者が多かったことから、国内外臨床試験で得られているベースラインで認められた耐性変異の情報と当該集団における有効性について情報提供するとともに、医療現場において耐性変異を測定することが望ましい旨を注意喚起する必要があると判断した。

## (2) 安全性について

機構は、DCV 及び ASV 併用投与時の安全性について国内第Ⅱ相試験（AI447017 試験）及び国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）成績を中心に、以下のような検討を行ったところ、DCV 及び ASV 併用療法は、肝機能検査値異常について注意喚起する必要があると判断した。また、肝機能検査値異常及び過敏症反応については、十分な情報提供を行った上で、製造販売後も引き続き情報収集を行う必要があると考える。

ただし、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、DCV 及び ASV 併用投与の安全性プロファイルについての十分な理解の下、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者に対する DCV 及び ASV 併用投与を行うことは可能であると判断した。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

### 1) 安全性プロファイルについて

DCV 及び ASV 併用投与時の安全性について、国内第Ⅱ相試験（AI447017 試験）及び国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）における安全性の概要並びに合計で 5%以上に発現した有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、表 54 及び表 55 のとおりであった。国内臨床試験の安全性統合解析は、DCV 錠 60mg QD 並びに ASV 軟カプセル 100mg BID 及び ASV 錠 200mg BID の用法・用量（申請用法・用量）で 2 剤併用投与を行った 255 例の被験者を対象とされた。

表 54 安全性の概要 (AI447017 試験及び AI447026 試験統合解析)

	Non-responder	IFN 治療不適格未治療/ 不耐容患者	合計
	98 例	157 例	255 例
全有害事象	85 (86.7)	137 (87.3)	222 (87.1)
Grade 3 又は 4 の有害事象	11 (11.2)	32 (20.4)	43 (16.9)
死亡に至った重篤な有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	4 (4.1)	12 (7.6)	16 (6.3)
投与中止に至った有害事象	3 (3.1)	10 (6.4)	13 (5.1)
休薬に至った有害事象	2 (2.0)	7 (4.5)	9 (3.5)

例数 (%)

表 55 合計で 5%以上に発現した有害事象 (AI447017 試験及び AI447026 試験統合解析)

事象名	Non-responder	IFN 不適格未治療/ 不耐容患者	合計
	98 例	157 例	255 例
鼻咽頭炎	31 (31.6)	48 (30.6)	79 (31.0)
頭痛	22 (22.4)	24 (15.3)	46 (18.0)
ALT 増加	15 (15.3)	30 (19.1)	45 (17.6)
AST 増加	14 (14.3)	22 (14.0)	36 (14.1)
発熱	16 (16.3)	17 (10.8)	33 (12.9)
下痢	11 (11.2)	14 (8.9)	25 (9.8)
悪心	7 (7.1)	8 (5.1)	15 (5.9)
好酸球増加症	3 (3.1)	12 (7.6)	15 (5.9)
倦怠感	6 (6.1)	8 (5.1)	14 (5.5)
便秘	4 (4.1)	9 (5.7)	13 (5.1)
関節痛	7 (7.1)	6 (3.8)	13 (5.1)

例数 (%)

機構は、安全性の概要を踏まえ、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師によって、DCV 及び ASV 併用投与の安全性プロファイルについての十分な理解の下、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、DCV 及び ASV 併用投与は忍容可能と考える。しかしながら、ALT 増加、AST 増加が比較的高い頻度で認められており、投与中止に至った有害事象の大部分 (12/13 例) を占めることから、DCV 及び ASV 併用投与による肝機能検査値異常について、以下の項において詳細を確認することとした。

## 2) 肝機能検査値異常について

機構は、DCV 及び ASV 併用投与による肝機能検査値異常について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験 (AI447017 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (AI447026 試験) の統合解析 (申請用法・用量にて投与した 255 例) により、肝機能検査値異常として、ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加の発現状況を集計した結果、表 56 のとおりであった。

表 56 肝機能検査値異常の概要

	全体	ALT 増加	AST 増加	血中ビリルビン増加
全有害事象	50 (19.6)	45 (17.6)	36 (14.1)	11 (4.3)
Grade 3 又は 4 の有害事象	22 (8.6)	21 (8.2)	15 (5.9)	2 (0.8)
重篤な有害事象	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
中止に至った有害事象	12 (4.7)	11 (4.3)	11 (4.3)	3 (1.2)
休薬に至った有害事象	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)

例数 (%)

肝機能検査値異常により肝不全に陥った被験者および肝機能検査値異常が死因となった被験者は認められなかった。

発現時期について、有害事象として Grade 3 又は 4 の ALT 増加、AST 増加又は血中ビリルビン増加が初めて発現した時期の中央値〔範囲〕は 90.5〔27, 169〕日であり、発現時期に一定の傾向は認められなかった。すべての被験者において、治験薬の投与終了又は中止後にいずれの有害事象も回復し、回復するまでの期間の中央値〔範囲〕は 22.5〔2, 70〕日であった。国内第Ⅱ相試験（AI447017 試験）及び国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）では、有害事象による休薬期間を 7 日以内と規定しており、肝機能検査値異常による休薬後、3 例で投与を再開したが、いずれの被験者においても投与再開後に肝機能検査値異常が再燃し、再開後の投与期間は 7 日間以下であった。

DCV 及び ASV 併用投与による肝機能検査値異常に関して、Grade 3 又は 4 の ALT 上昇の発現と患者背景（年齢、性別、体重、肝硬変の有無、ベースラインの ALT 値、IFN 治療歴及び IFN に対する反応性、並びにベースライン時の HCV RNA 量）との関連について検討を行った結果は表 57 のとおりであった。Grade 3 又は 4 の AST 上昇も同様の結果であり、部分集団間で被験者数が大きく異なること及び肝機能検査値異常の発現頻度が少ないことから検討に限界はあるものの、Grade 3 又は 4 の ALT 上昇及び AST 上昇の発現頻度は各部分集団間でほぼ同様であった。

表 57 部分集団別の Grade3 又は 4 の ALT 上昇の発現頻度（AI447017 試験及び AI447026 試験統合解析）

背景因子		Non-responder	IFN 不適格未治療/ 不耐容患者	合計
		98 例	157 例	255 例
年齢	65 歳未満	4/68 (5.9)	7/83 (8.4)	11/151 (7.3)
	65 歳以上	2/30 (6.7)	7/74 (9.5)	9/104 (8.7)
性別	男性	3/43 (7.0)	5/44 (11.4)	8/87 (9.2)
	女性	3/55 (5.5)	9/113 (8.0)	12/168 (7.1)
HCV RNA 量	800,000 IU/mL 以上	5/91 (5.5)	10/128 (7.8)	15/219 (6.9)
	800,000 IU/mL 未満	1/7 (14.3)	4/29 (13.8)	5/36 (13.9)
体重	60kg 未満	4/59 (6.8)	9/114 (7.9)	13/173 (7.5)
	60kg 以上	2/39 (5.1)	5/43 (11.6)	7/82 (8.5)
線維化の程度	慢性肝炎	6/87 (6.9)	13/146 (8.9)	19/233 (8.2)
	代償性肝硬変 (Child-Pugh A)	0/11 (0)	1/11 (9.1)	1/22 (4.6)
ベースライン ALT 値	Grade 0	2/27 (7.4)	7/73 (9.6)	9/100 (9.0)
	Grade 1-4 <sup>a)</sup>	4/71 (5.6)	7/84 (8.3)	11/155 (7.1)
IFN 治療歴	IFN 不適格未治療	—	12/118 (10.2)	12/118 (10.2)
	IFN 不耐容	—	2/39 (5.1)	2/39 (5.1)
前治療の IFN に対する 反応性	Null responder	4/59 (6.8)	—	4/59 (6.8)
	Partial responder	1/36 (2.8)	—	1/36 (2.8)

例数 (%)

a) Division of Autoimmune Immunodeficiency Disorders (DAIDS) の成人及び小児の有害事象の重症度分類表 (Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events) バージョン 1.0 によって分類。

機構は、DCV 及び ASV 併用投与における肝機能検査値のモニタリング並びに肝機能検査値異常が認められた際の対応及び注意喚起の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験（AI447017 試験）及び国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）の治験実施計画書では、治療開始 12 週目までは少なくとも 2 週ごと、それ以降は 4 週ごとに肝機能検査を含む臨床検査を行い、肝機能検査値異常<sup>155)</sup>が認められた場合、2 週間以内に再検査を行って経過を観察するよう規定していた。また、AI447017 試験の治験実施計画書では、肝機能検査値異常に関する治療中止基準<sup>156)</sup>が設定されており、当該基準の 1 項目以上に合致した 2 例は投与を中止した。AI447026 試験の治験実施計画

<sup>155)</sup> AST、ALT 又は総ビリルビンがベースライン値及び施設基準値上限を超える値

<sup>156)</sup> (1) 非代償性肝硬変であることが確認された場合 (Child-Pugh 分類のクラス B 又は C、スコアが 6 を超える)。(2) 以下の状態が 1 週間以上継続する場合: ALT が投与開始時の 2 倍かつ施設基準値上限の 5 倍を超え、さらに総ビリルビンが施設基準値上限の 2 倍を超える又は INR が施設基準値上限の 2 倍を超える。(3) 治験薬と関連のある Grade 4 の有害事象

書では、肝機能検査値異常に関する 5 つの治療中止基準<sup>157)</sup>を設定しており、当該基準の 1 項目以上に合致した 9 例のうち、8 例は投与を中止し、1 例は投与を中断<sup>158)</sup>した。

国内第Ⅱ相試験（AI447017 試験）及び国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）において、肝機能検査値異常のために投与中止に至った被験者（12 例）の背景、中止時期、中止時の肝機能検査値及び処置の一覧は表 58 のとおりであった。

表 58 肝機能検査値異常により投与中止に至った被験者の概要

年齢	性別	発現日*	中止日*	持続期間 (日)	中止時肝機能検査値			治療中止 基準	処置
					AST (U/L)	ALT (U/L)	総ビリルビン ( $\mu$ mol/L)		
71	女性	63	84	50	416	341	32.5	合致	投与中止
51	男性	29	29	46	408	609	54.7	合致	投与中止 プレドニゾン投与
61	男性	153	160	29	219	203	51.3	非合致	投与中止
71	男性	100	106	22	196	445	22.2	合致	投与中止
71	男性	69	90	40	141	235	54.7	合致	投与中止
61	男性	27	34	20	222	213	18.8	非合致	投与中止
51	女性	99	120	64	332	558	22.2	合致	投与中止
61	女性	29	35	36	306	323	17.1	合致	投与中止
51	女性	82	82	22	298	382	13.7	合致	投与中止
71	男性	57	71	43	510	527	26.8	合致	投与中止
71	女性	71	80	78	447	548	30.8	合致	投与中止
61	女性	32	32	29	356	348	13.7	合致	投与中止 グリチルリチン酸 ウルソデオキシコール酸

\*：投与後の日数（日）

投与を中止した 12 例のうち 10 例は、治験薬と関連のある Grade 4 の ALT 増加又は Grade 4 の AST 増加、及び ALT が施設基準値上限の 10 倍超の基準に合致しており、非代償性肝硬変の兆候は認めなかった。プレドニゾンを投与された 1 例並びにグリチルリチン酸及びウルソデオキシコール酸を投与された 1 例を除く 10 例は治験薬の投与中止のみで経過観察され、いずれの被験者においても肝機能検査値異常は回復した。

以上より、添付文書の重要な基本的注意において、少なくとも 4 週間に 1 回肝機能検査を行うこと及び肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと等を設定し、適切に管理することによって、DCV 及び ASV を安全に投与することができる考える。

なお、国内第Ⅱ相試験（AI447017 試験）及び国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）において、Grade 3 以上の肝機能検査値異常を認めたものの、治験薬の投与が継続可能であった被験者は表 59 のとおりであった。また、国内第Ⅱ相試験（AI447017 試験）及び国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）において、肝機能検査値異常のために投与中止に至った被験者及び Grade 3 以上の肝機能検査値異常を認めたものの、治験薬の投与が継続可能であった被験者の ALT 及び AST 値の推移は図 3 のとおりであった。

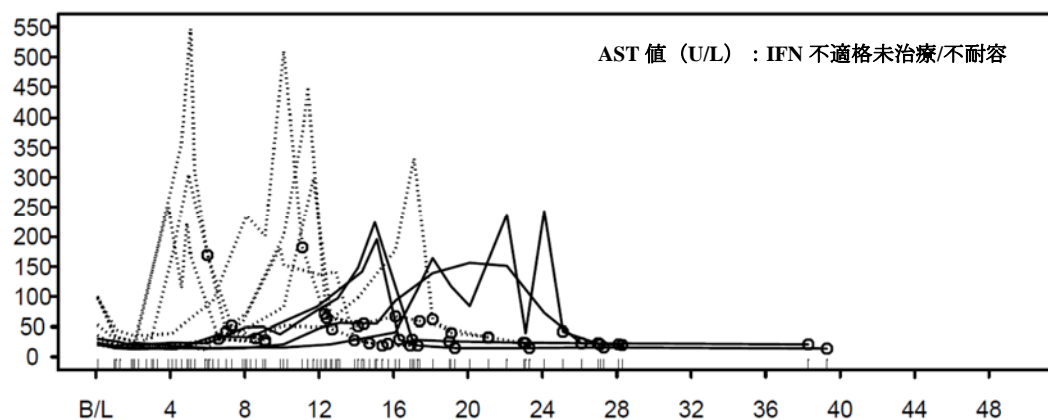
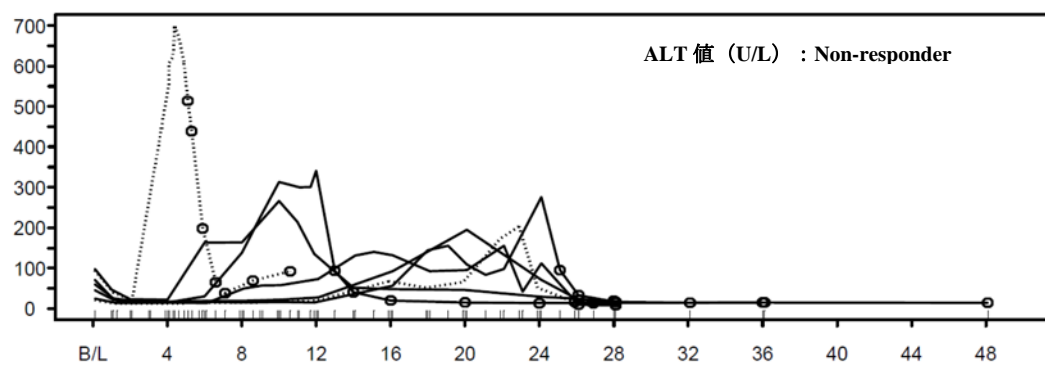
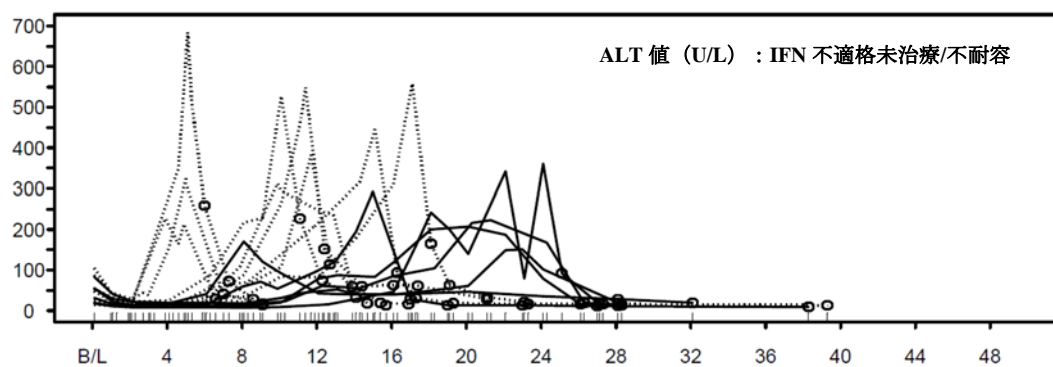
<sup>157)</sup> (1) ALT がベースラインの 2 倍超かつ施設基準値の上限の 5 倍超、及び総ビリルビンが施設基準値上限の 2 倍又は INR が施設基準値上限の 2 倍超、(2) 非代償性肝硬変の兆候（Child-Pugh B 又は C、スコア 6 点超）、(3) 治験薬と関連のある Grade 4 の有害事象、(4) ALT が施設基準値上限の 10 倍超、(5) 38.7℃以上の発熱、好酸球増加症（ $\geq 1.5 \times 10^3$  個/ $\mu$ L）、施設基準値上限の 5 倍以上の ALT 及び AST 増加が同時に認められ、急性のウイルス感染、細菌感染、寄生虫感染のいずれの所見も認められない場合。

<sup>158)</sup> 当該被験者は、腎盂腎炎の発現中に一時的に Child-Pugh スコアが 6 点を超えたが、非代償性肝硬変の兆候は認められず、投与が再開された。

表 59 Grade3 以上の肝機能検査値異常が認められ投与が継続可能であった被験者

年齢	性別	有害事象	発現日*	最異常日*	最異常時肝機能検査値			持続期間 (日)
					AST (U/L)	ALT (U/L)	総ビリルビン ( $\mu$ mol/L)	
61	男性	ALT 増加 AST 増加	127 155	169 169	243	361	23.9	64 36
41	女性	ALT 増加	141	141	109	195	22.2	43
61	男性	ALT 増加	42	70	89	266	13.7	127
51	女性	ALT 増加	106	155	159	155	37.6	78
51	女性	ALT 増加 AST 増加	127 141	141 141	156	207	18.8	57 43
41	女性	ALT 増加	142	149	134	223	18.8	43
61	女性	ALT 増加	161	161	115	151	13.3	37
71	女性	ALT 増加	57	57	151	170	15.4	141
71	女性	ALT 増加 AST 増加	105 105	105 105	224	292	27.4	15 15
51	男性	ALT 増加	169	169	132	276	29.1	15

\*: 投与後の日数 (日)



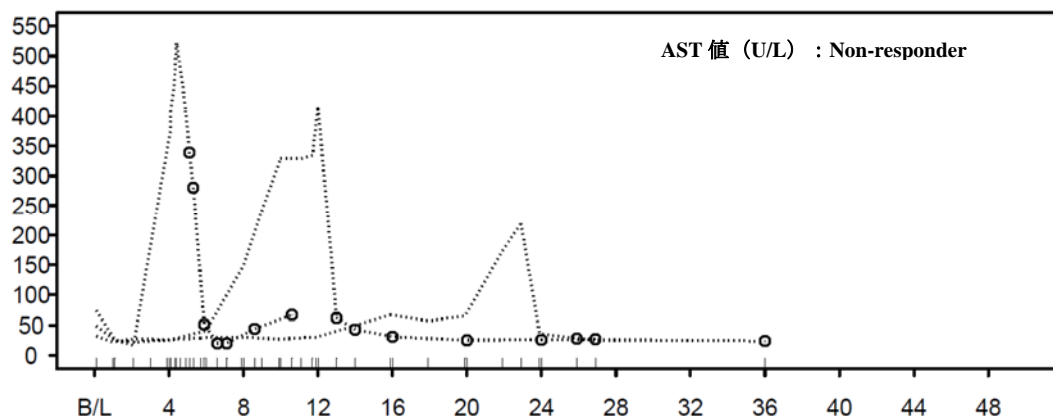


図3 ALT及びAST値の推移（縦軸：U/L、横軸：投与後の週）  
B/L：ベースライン、実線：投与継続例、破線：投与中止例（図中の円は投与中止後における測定値）

機構は、以下のように考える。

DCV 及び ASV 併用投与により肝機能検査値異常が発現する可能性があることを十分理解した上で、肝機能検査値の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本検査値異常は忍容可能であると考え。国内臨床試験において、肝機能検査値異常が認められ、肝不全に陥った被験者は認められず、Grade 3 の肝機能検査値異常が発現しても投与の継続が可能であった被験者が存在するものの、投与中止に至った患者が報告されていること、投与継続可否の判断は必ずしも容易ではないこと、特定の患者又は時期に発現する傾向が認められなかったこと、投与中止後も回復までに長期間を要すること等から、患者背景にかかわらず肝機能検査値異常の発現に注意が必要であり、臨床試験における肝機能検査値異常の発現状況を医療現場に情報提供する必要があると考える。製造販売後においても、国内臨床試験で実施された規定（治療開始 12 週目までは少なくとも 2 週ごと、それ以降は 4 週ごとに肝機能検査を含む臨床検査を行い、肝機能検査値異常<sup>159)</sup>が認められた場合、2 週間以内に再検査を行って経過を観察する）と同様に、肝機能検査値を厳重に経過観察した上で、肝機能検査値異常により肝予備能の低下が認められていないか等、治療継続の可否を総合的に判断する必要があると考える。したがって、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識及び経験を持つ医師によって、国内臨床試験で設定された肝機能検査値異常に関するモニタリング方法及び治療中止基準に準じて適切な処置が講じられるよう、当該基準を含めた安全性について、資材等を用いて適切に情報提供するとともに、製造販売後に発現状況について情報収集する必要があると考える。

### 3) 過敏症反応について

機構は、国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）の実施中に治験実施計画書を改訂し、過敏症反応への対応が追加されたことから、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）において、過敏症反応が疑われる一連の臨床症状（発熱、好酸球増加症及び肝機能検査値異常等）が、1 例に認められたため、DRESS 症候群に関する文献<sup>159)</sup>を基に、試験途中に治験実施計画書を改訂し、発熱（38.7℃以上）、好酸球増加症（ $1.5 \times 10^9$  cells/L 以上）及び肝機能検査値異常（AST 及び ALT 値が施設基準値上限の 5 倍以上）の 3 項目を満たした場合に過敏

<sup>159)</sup> Patrice C et al, *Am J Med*, 124: 588-597, 2011

症反応と定義し情報を収集したところ、国内外の臨床試験で DCV 及び ASV 併用投与を受けた被験者において発現例は認められなかった<sup>160)</sup>。

一方、国内第Ⅱ相試験 (AI447017 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (AI447026 試験) において、発熱 (37.7℃ 以上)、好酸球増加症 (白血球分画の 6% 以上) 及び肝機能検査値異常 (AST 及び ALT 値が施設基準値上限の 5 倍以上) のうち、2 項目以上を満たした被験者数及び治療経過は表 60 のとおりであった。

表 60 発熱、好酸球増加症及び肝機能検査値異常のうち 2 項目以上を満たした被験者数

	例数 (%)	発現日	持続期間	投与中止	休薬	転帰
発熱、好酸球増加症及び肝機能検査値異常	2 (0.8)	15～29 日目	10～46 日間	2 例	1 例	全例回復
発熱及び好酸球増加症	18 (7.1)	1～43 日目	1～57 日間	2 例 <sup>a)</sup>	1 例	全例回復
好酸球増加症及び肝機能検査値異常	4 (1.6)	9～69 日目	20～43 日間	4 例	0 例	全例回復

発熱及び肝機能検査値異常を認めた症例は 0 例であった。

a) 1 例はウイルスのブレイクスルーによる中止

以上より、DCV 及び ASV 併用投与により、試験途中に定義された過敏症反応は認められなかったものの、過敏症反応に関連する症状を 2 項目以上満たした被験者が認められている。発熱、好酸球増加症及び肝機能検査値異常の発現については添付文書に記載しており、現時点では過敏症反応について追加の注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

過敏症反応に関連する症状のうち、発熱及び好酸球増加症は比較的高頻度に認められるものの、治療継続が可能な症例が多いことを確認した。ただし、国内臨床試験において過敏症反応が疑われる所見が認められていることから、過敏症反応に関連する症状の発現状況について適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

### (3) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」における検討、並びに以下の検討を踏まえ、効能・効果を下記のとおりとすることが適切であると判断した。

セログループ 1 (ジェノタイプ 1) の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変における次のいずれかのウイルス血症の改善

- (1) インターフェロン製剤の単独療法、又はリバビリンとの併用療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者
- (2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

#### 1) genotype について

機構は、DCV 及び ASV 併用投与の対象を HCV genotype 1 感染患者とすることの適切性について、申請者に説明を求めた。

<sup>160)</sup> 国内第Ⅲ相試験 (AI447026 試験) において過敏症反応が疑われた被験者は、皮膚症状及びリンパ節腫脹が認められなかったため、薬剤誘発性過敏症症候群と判断されていない。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験（AI447017 試験）及び国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）では、DCV 及び ASV 併用投与によって genotype 1b の IFN 治療不適格未治療/不耐容患者及び Non-responder に対して高い SVR24 率 [87.4% (118/135 例) 及び 80.5% (70/87 例)] を示した。また、海外前期第Ⅱ相試験（AI447011 試験）では、genotype 1a の Null-responder に対する SVR24 率は、genotype 1b と比較して低率であった（「＜審査の概略＞（1）有効性について、3）genotype 1a の C 型慢性肝炎患者に対する有効性について」の項参照）。

以上の成績及び日本人の HCV genotype 1 感染患者のほとんどが genotype 1b (98～99%) であることを踏まえ、効能・効果を「セログループ 1（ジェノタイプ 1）」の HCV 感染患者とすることは適切と考える。

機構は、申請者の説明を踏まえ、genotype 1 の HCV 感染患者に対して DCV 及び ASV 併用投与を行うことは可能と考えるが、genotype 1a の HCV 感染患者に対する DCV 及び ASV 併用投与の有効性は明らかになっていないことから、genotype 1a に関する臨床成績を医療現場に情報提供するとともに、genotype 1a HCV 感染患者における有効性は確立していない旨を注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後調査において genotype 1a の HCV 感染患者に対する DCV 及び ASV 併用投与の有効性及び安全性の情報を収集する必要があると考える。

## 2) 肝硬変患者への投与について

申請者は、肝硬変患者における DCV 及び ASV 併用投与の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）において、代償性肝硬変患者の SVR24 率は 90.9% (20/22 例) であり、慢性肝炎患者の SVR24 率の 84.0% (168/200 例) と同様であった。また、代償性肝硬変患者又は慢性肝炎患者のいずれかで 5%以上の発現が認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、表 61 のとおりであり、代償性肝硬変患者における安全性プロファイル及び有害事象の発現頻度は慢性肝炎患者と同様であった。

表 61 5%以上に発現が認められた有害事象（AI447026 試験）

	代償性肝硬変患者	慢性肝炎患者
	22 例	200 例
全有害事象	17 (77.3)	175 (87.5)
鼻咽頭炎	7 (31.8)	60 (30.0)
ALT 増加	2 (9.1)	33 (16.5)
頭痛	1 (4.5)	34 (17.0)
AST 増加	1 (4.5)	27 (13.5)
発熱	3 (13.6)	24 (12.0)
下痢	1 (4.5)	21 (10.5)
関節痛	2 (9.1)	11 (5.5)
悪心	1 (4.5)	11 (5.5)
好酸球増加症	0	11 (5.5)
倦怠感	2 (9.1)	8 (4.0)
発疹	0	10 (5.0)
血中ビリルビン増加	0	10 (5.0)
腹部不快感	2 (9.1)	5 (2.5)
貧血	2 (9.1)	3 (1.5)
体重減少	2 (9.1)	0

例数 (%)

以上より、DCV 及び ASV 併用投与は、代償性肝硬変患者においても良好な安全性及び忍容性プロファイルを示し、慢性肝炎患者と同様の高い有効性が期待できると考える。

一方、非代償性肝硬変患者において、中等度及び重度の肝障害（Child-Pugh B 及び C）を有する患者では ASV の暴露量が増加するため（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）肝機能障害者への使用について」の項参照）、添付文書において、組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認する旨を記載し、中等度及び重度の肝障害（Child-Pugh B 及び C）を有する患者に対して、ASV については禁忌と設定し、DCV 及び ASV 併用投与が行われないよう注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）に組み入れられた代償性肝硬変患者に対して DCV 及び ASV 併用投与により一定の SVR24 率が認められ、安全性に特段の懸念は認められなかったことから、代償性肝硬変患者に対する投与は可能と考える。ただし、代償性肝硬変患者に対する DCV 及び ASV 併用投与例数は極めて限られていること、慢性肝炎患者と比較して代償性肝硬変患者では肝機能障害により肝不全に陥るリスクが高いこと、代償性肝硬変と非代償性肝硬変との鑑別は必ずしも容易ではないことから、臨床試験に組み入れられた患者の肝機能（Child-Pugh 分類）等を適切に情報提供した上で、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識及び経験を持つ医師が適応患者の選択を慎重に行い、当該患者に対してはより頻回の血液検査や画像検査による厳重な経過観察を行うよう資材等を用いて適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において当該患者における有効性及び安全性の情報を重点的に収集する必要があると考える。

### 3) HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬を含むインターフェロン療法による前治療で無効であった患者への投与について

機構は、HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤（テラプレビル又はシメプレビル）を含むインターフェロン療法によって不耐容又は無効となった患者に対し、DCV 及び ASV 併用療法を実施したときの有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

テラプレビルを含む 3 剤併用療法による国内第Ⅲ相試験で検出された主要な耐性変異は、V36A/C/M、T54A、R155K、A156S 及び T54S+A156S であり<sup>161)</sup>、シメプレビルを含む 3 剤併用療法による国内第Ⅲ相試験で検出された主要な耐性変異は、D168V の単独変異、D168 位の混合変異又は D168 変異を含む多重変異と報告されている<sup>162)</sup>。非臨床試験ではこれらの NS3 の変異のうち、R155K、A156S 及び D168V は ASV に対して耐性を示したが、それ以外の変異は ASV の活性に著しい影響を及ぼさなかった（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（4）効力を裏付ける試験（ASV）、1) *in vitro* 試験、⑤耐性」の項参照）。

HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤を含むインターフェロン療法で無効となった患者に対し、DCV 及び ASV 併用投与を施行した臨床試験は実施されておらず、交差耐性の潜在的リスクを考慮すると、当該患者集団に対する DCV 及び ASV 併用投与による再治療は推奨できないと考える。

一方で、HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤を含むインターフェロン療法に特徴的な有害事象により

<sup>161)</sup> テラビック錠 250mg（テラプレビル）製造販売承認申請資料 CTD2.7.3

<sup>162)</sup> ソプリアードカプセル 100mg（シメプレビル）製造販売承認申請資料 CTD2.7.3

治療を中止せざるを得ない患者が存在すること、R155K、A156S 及び D168V に対する ASV の *in vitro* 活性はテラプレビルやシメプレビルに比べて高いこと、及び genotype 1b の対照レプリコンに対して DCV 及び ASV を併用適用することで、相加又は相乗効果を示したことを踏まえると、HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤を含むインターフェロン療法の有害事象により治療開始早期にテラプレビルやシメプレビルの投与を中止した患者に対しては、患者の状態に応じて、DCV 及び ASV 併用投与による再治療の可能性を検討することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

前治療として HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤を含む 3 剤併用療法を行った患者に対して、DCV 及び ASV 併用投与にて再治療した患者における有効性及び安全性は検討されておらず、HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤を含む 3 剤併用療法により発現した耐性変異の一部が ASV と交差耐性を示していることを踏まえると、再治療は推奨できないと考える。また、R155K、A156V 及び D168V に対する ASV の *in vitro* 活性はテラプレビルやシメプレビルに比べて高いと説明されている点について、R155K、A156V 及び D168V に対する ASV の EC<sub>50</sub> 値は、テラプレビルやシメプレビルに比べて低いものの、明らかに耐性傾向を示していること及び ASV の抗ウイルス活性と有効性の関連は不明であることから、*in vitro* 活性の比較のみで ASV の効果が期待できるとは判断できないと考える。

ただし、以下の点から HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤を含む 3 剤併用療法が前治療として実施された患者であっても、DCV 及び ASV 併用投与による再治療の有効性が期待できる可能性は否定できないと考える。

- テラプレビル又はシメプレビル耐性変異の種類によっては、ASV に対する感受性が低下しないことが確認されていること。

また、HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤又は PegIFN/RBV 投与が原因と考えられる安全性の理由により治療を中止された患者においては、DCV 及び ASV 併用投与による再治療を考慮する場合があると考ええる。

以上より、既治療患者への投与における前治療内容を規定する効能・効果の記載を「インターフェロンを含む治療法」とすることで IFN を含む治療法にプロテアーゼ阻害剤の併用の有無を規定しないこととする一方で、ASV に類薬との交差耐性が一部認められることを周知し、プロテアーゼ阻害剤を前治療に含む既治療患者における有効性及び安全性は検討されていないこと等を注意喚起した上で、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識及び経験を持つ医師が、既存治療失敗例に対して DCV 及び ASV 併用投与を行うことの適切性を判断することが重要と考える。なお、製造販売後調査において、前治療が HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤を含む 3 剤併用療法であった患者に投与された際には、患者背景、有効性及び安全性の情報を収集し、得られた結果を医療現場に情報提供する必要があると考える。

#### 4) IFN 治療不適格又は不耐容の判断基準について

機構は、IFN 治療不適格又は不耐容の判断基準の注意喚起を行う必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験（AI447017 試験）では、IFN 治療不適格と判断する基準として「医学的理由（高齢、又はうつ病、貧血、骨髄抑制、糖尿病、高血圧、心血管障害、腎機能障害の合併症や既往歴など）のため IFN を含む治療が困難であり、今後 12 カ月以内に IFN を含む治療を行う予定のない患者」と設定した。国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）では IFN 治療不適格の判断基準として、血球数減少<sup>163)</sup>、うつ<sup>164)</sup>、その他の合併症<sup>165)</sup>、高齢<sup>166)</sup> のより客観的な判断基準をそれぞれ設定した。一方、IFN 不耐容の基準として、「12 週間未満の IFN 治療を受け、IFN 又は RBV に関連する副作用により治療を中止した患者」と設定した。これらは、試験開始当時の C 型慢性肝炎の治療ガイドライン、IFN の添付文書及び医学専門家の意見に基づき設定したものであり、実際の医療現場において IFN 治療不適格又は不耐容と判断される患者集団と大きく異ならないと考える。したがって、IFN 治療不適格又は不耐容の判断基準について、特別な注意喚起を行う必要はないと考えるが、医療従事者向けの資材により情報を提供することとする。

なお、未治療及び前治療後に再燃した C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AI447031 試験）は現在実施中である。

機構は以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）において設定された基準は、医療現場で判断される基準と大きく異ならないとする申請者の説明は理解できる。しかしながら、IFN 治療の適格性を判断する明確な基準は存在しておらず、DCV 及び ASV 併用投与の可否を考慮する上で有益な情報と考えられることから、国内臨床試験成績がどのような患者を対象に実施されて得られたデータであるのかを医療現場に情報提供することが適切であると考ええる。また、未治療及び前治療に再燃した C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対する有効性及び安全性は確立しておらず、現時点で当該患者に用いることは推奨できないことから、申請者は医療現場における各薬剤の適正使用の推進に努めることが重要と考える。

#### (4) 用法・用量について

機構は、以下の検討を踏まえ、DCV の用法・用量として「通常、成人にはダクラタスビルとして 1 回 60mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤はアスナプレビルと併用し、投与期間は 24 週間とする。」、ASV の用法・用量として「通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。」と設定することは可能と判断した。また、添付文書及び情報提供資材等において、各薬剤の中止基準、休薬基準等について情報提供することが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

<sup>163)</sup> 貧血（スクリーニング時のヘモグロビン値 12.0g/dL 未満）、好中球数減少（スクリーニング時の好中球数が 1,500/mm<sup>3</sup> 未満）又は血小板数減少（スクリーニング時の血小板数が 120,000/mm<sup>3</sup> 未満）

<sup>164)</sup> 精神分野の専門家によりうつと診断されており、かつ治験担当医師が IFN 治療不適格と判断した患者。スクリーニング時に、うつが軽度から中等度で安定している場合に本試験の組み入れ対象とされた。

<sup>165)</sup> 現在又は以前に薬物治療を必要とする高血圧、糖尿病、自己免疫疾患、甲状腺機能異常等を有し、かつ治験担当医師が IFN 治療不適格と判断した患者。当該合併症は軽度又は中等度で状態が安定している場合に本試験の組み入れ対象とされた。重度又は不安定（薬物治療にもかかわらずコントロール不良等）な患者は除外された。

<sup>166)</sup> 高齢（65 歳以上）であり、健康状態、臨床検査値又は合併症等に基づき治験担当医師が IFN 治療不適格と判断した患者。

## 1) DCV の用法・用量について

申請者は、DCV の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

DCV 錠 20mg 又は 60mg QD の用量を設定した海外第Ⅱ相試験 (AI444010 試験)<sup>167)</sup> における SVR24 率は、プラセボ+PegIFN $\alpha$ /RBV 群で 37.5% (27/72 例)、DCV 20mg+PegIFN $\alpha$ /RBV 群で 59.2% (87/147 例) 及び DCV 60mg+pegIFN $\alpha$ /RBV 群で 59.6% (87/146 例) であり、安全性プロファイルは 3 つの群で同様であり、20mg 及び 60mg QD の用法・用量では、用量反応性はみられなかった。

E-R モデルを用いて、IFN の効果が得難いとされる疾患特性 [genotype 1a ウイルス感染、ベースラインでの高ウイルス量 (7.75 log<sub>10</sub> IU/mL 以上)、肝硬変及び非 CC の IL28B 遺伝子多型] を有する被験者集団における有効性を予測したところ<sup>168)</sup>、60mg では 20mg と比較して cEVR<sup>169)</sup> 率が 2%から 5% 高くなることが予測された。

上記の結果を踏まえ、DCV 及び ASV 併用投与の国内外における第Ⅱ相試験 (AI447011 試験及び AI447017 試験) の用量として DCV 錠 60mg QD を選択したところ、DCV 錠 60mg QD 投与は ASV 錠 200mg BID 投与との併用により、高い有効性及び良好な安全性を示した。また、国内第Ⅲ相試験 (AI447026 試験) においても DCV 錠 60mg QD 及び ASV 軟カプセル 100mg BID の併用投与により高い有効性及び良好な安全性が示された。

以上より、DCV 及び ASV 併用投与時における DCV 錠の用法・用量を 60mg QD と設定した。

機構は、DCV の用法・用量を 60mg QD 投与とすることに特段の問題はないと考える。

## 2) ASV の用法・用量について

申請者は、ASV の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外で実施された ASV の用量設定試験 (AI447016 試験)<sup>170)</sup> において、PegIFN $\alpha$ -2a/RBV と併用する ASV の用量を検討したところ、ASV 錠 200mg BID 投与よりも 600mg QD 投与及び 600mg BID 投与で AST 上昇及び ALT 上昇の発現割合が高く<sup>171)</sup>、抗ウイルス活性 (主要評価項目である eRVR<sup>172)</sup> 率は同程度であったことから、実施中であった DCV 及び ASV 併用投与の国内外における第Ⅱ相試験 (AI447017 試験及び AI447011 試験) の途中から治験実施計画書を改訂し、ASV 錠 200mg BID を DCV 錠 60mg QD と併用することとした。相対的 BA 試験の結果より (「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要、＜提出された資料の概略＞ (2) ASV 単独投与、1) 相対的 BA 及び食事の影響試験」の項参照)、ASV 錠 200mg BID に相当する血漿中暴露量が得られる ASV 軟カプセル 100mg BID を DCV 錠 60mg QD と併用した国内第Ⅲ相試験 (AI447026 試験) において、C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者に対する DCV 及び ASV 併用投与の有効性及び安全性が示された。

以上より、DCV 及び ASV 併用投与時における ASV 軟カプセルの用法・用量を 100mg BID と設定した。

<sup>167)</sup> genotype 1 及び 4 の C 型慢性肝炎未治療患者を対象に DCV 錠 20、60mg 又はプラセボ QD を PegIFN $\alpha$ -2a/RBV と併用投与。

<sup>168)</sup> 治療困難と考えられる患者における E-R 関係を評価するために、DCV の C<sub>avgss</sub> の関数としての抗ウイルス効果のロジスティック回帰モデルにおいて、HCV genotype のサブタイプ、ベースラインのウイルス量、肝硬変の有無及び IL28B 遺伝子多型が共変量として設定された。

<sup>169)</sup> 投与 12 週後に HCV RNA が定量下限未満 (検出されず)。

<sup>170)</sup> genotype 1 及び 4 の C 型慢性肝炎未治療患者を対象に ASV 錠 200mg BID、600mg BID、600mg QD 又はプラセボを PegIFN $\alpha$ -2a/RBV と併用投与。

<sup>171)</sup> 200mg BID、600mg QD 及び 600mg BID 投与における Grade3 以上の臨床検査値異常の発現頻度は、いずれの検査値についてもそれぞれ 0% (0/12 例)、16.7% (2/12 例) 及び 8.3% (1/12 例) であった。

<sup>172)</sup> 投与 4 週及び 12 週後の HCV RNA がともに定量下限未満 (検出されず)。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅱ相試験（AI447017 試験）の先行コホートにおいて、日本人被験者 10 例に対して ASV 錠 600mg BID を DCV 錠 60mg QD と併用投与したときの AST 上昇及び ALT 上昇の発現頻度は、それぞれ 20%（2/10 例）であり、ASV 軟カプセルを 100mg BID 投与した国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）と比較して発現頻度に差異は認められないことから、ASV 錠 600mg BID から ASV 錠 200mg BID への調節が最適な対応であったのか明らかになっていないものとする。ただし、国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）において、日本人の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対する DCV 及び ASV 併用療法の有用性が示され、安全性も許容可能であることから、DCV 及び ASV 併用投与時における ASV 軟カプセルの用法・用量を 100mg BID と設定することは受け入れ可能と判断した。

#### （5）臨床的位置付けについて

申請者は、Non-responder 及び IFN 治療不適格未治療/不耐容の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変患者における DCV 及び ASV 併用投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内ガイドライン<sup>2)</sup>では、Non-responder に対する治療は、年齢や線維化の程度を考慮して適応を判断し、治療適応例では PegIFN/RBV/シメプレビル<sup>3)</sup>の 3 剤併用療法が推奨されている。IFN 未治療患者や前治療再燃患者に対する治療効果は、それまでの標準的治療であった PegIFN/RBV 併用療法と比べて改善したものの、Non-responder に対する SVR24 率は 38.5～50.9%と報告されており、十分とは言えない。また、PegIFN/RBV/シメプレビル<sup>3)</sup>の 3 剤併用療法は、PegIFN 投与のために毎週通院する必要があること、患者の状態により PegIFN 及び RBV の減量又は中止を行う必要があること、副作用により治療困難な患者が多く存在することが問題であり、貧血、好中球数減少、血小板数減少、うつ病、その他の合併症を有する患者及び高齢者では、IFN を主体とする既存の抗ウイルス治療の対象とはならず、肝庇護療法、PegIFN 少量長期投与等が選択肢となるとされている。以上の状況を踏まえると、C 型慢性肝炎患者のうち、特に IFN による治療が困難である患者及び IFN 治療に無効であった患者に対して有効な治療法がなく、効果的かつ副作用が少ない新たな治療法の開発が求められていると考える。国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）の結果から、DCV 及び ASV 併用投与は高い SVR24 率を示し、経口剤のみの治療方法であることから服薬が簡便であり、忍容性も良好であることが示された（「＜審査の概略＞（1）有効性について」及び（2）安全性について」の項参照）。また、年齢や線維化の程度によらず高い効果が期待できる（「＜審査の概略＞（1）有効性について」の項参照）ことから、これらの患者に対する第一選択治療となると考えられる。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（AI447026 試験）は非盲検非対照試験として実施されており、評価に限界があるものとする。DCV 及び ASV 併用投与により高い SVR24 率が示されている。また、耐性ウイルス発現や肝機能検査値異常等の安全性に留意すべき点はあるものの、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師が DCV 及び ASV 併用投与の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、Non-responder 及び IFN 治療不適格未治療/不耐容の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者に対して DCV 及び ASV 併用投与は有用であるとする。以上より、DCV 及び ASV 併用投与は Non-responder に対する治療選択肢のひ

とつになり、DCV 及び ASV 併用投与によって IFN 治療不適格未治療/不耐容患者に対しても治療機会を提供できるものとする。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本申請の製造販売後調査について、以下のように製造販売後調査を実施することを予定している。

##### <使用成績調査>

- 調査目的：使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価
- 目標例数：3000 例（C 型代償性肝硬変患者 300 例を含む）

【設定根拠】0.1%の頻度で発現する未知の副作用を 95%の信頼度で少なくとも 1 例検出するために、全体の登録目標症例数を 3000 例と設定し、国内臨床試験において、C 型代償性肝硬変患者を全体の症例数の 10%程度で登録したことから、本調査においても 10%の 300 例を目標に登録を行う。

- 実施期間：調査期間として 2 年 6 カ月間

機構は、製造販売後において、以下の点について情報収集する必要があると考える。

- ベースライン時における耐性変異と有効性の関連
- 肝機能検査値異常の発現状況
- 代償性肝硬変患者における有効性及び安全性
- genotype 1a の HCV 感染患者における有効性及び安全性
- 前治療が HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤を含む 3 剤併用療法であった患者へ投与されたときの有効性及び安全性

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1、5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、Non-responder 及び IFN 治療不適格未治療/不耐容の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者（genotype 1）における DCV 及び ASV 併用投与の有効性は期待でき、安全性は、許容可能と考える。ただし、耐性変異は有効性に関連する因子と考えること、肝機能検査値異常及び過敏症反応

が発現する可能性があること、代償性肝硬変患者に対する投与経験は限られていること、並びに使用経験の限られた患者集団が存在することから、製造販売後調査において以下の点について引き続き情報収集する必要があると考える。

- 耐性変異と有効性の関連
- 肝機能検査値異常の発現状況
- 代償性肝硬変患者における有効性及び安全性
- genotype 1a の HCV 感染患者における有効性及び安全性
- 前治療が HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤を含む 3 剤併用療法であった患者へ投与されたときの有効性及び安全性

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目（ダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビル）を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 6 月 5 日

### I. 申請品目

[販 売 名] ①ダクルインザ錠 60mg  
②スンベプラカプセル 100mg  
[一 般 名] ①ダクラタスビル塩酸塩  
②アスナプレビル  
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズ株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 29 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は概ね支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

#### (1) 有効性について

DCV 及び ASV 併用投与の有効性に関する機構の判断について（「審査報告 (1)、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 有効性について」の項参照）、同意が得られ、ウイルス変異の有効性への影響に関連して専門委員から以下のような意見が述べられた。

- 投与前に NS5A 領域の Y93H 又は L31M/V 変異を有する被験者における SVR24 率は極めて低いことから、投与前に耐性変異の有無を確認し、変異が認められた患者に対しては投与すべきではない。SVR 未達成であった被験者の無効時点では、NS5A 領域の耐性変異が NS3 領域の耐性変異 (D168 変異) とともに検出されており、同様の作用機序をもつ薬剤の効果が期待できなくなることを懸念する。
- 耐性変異の解析及び変異情報は、治療法の選択又は治療効果の予測を行う際に重要な要素となり得るため、投与開始前に耐性変異の検査を実施することが望ましいと考える。
- 耐性変異の有無は重要な情報であるが、当該検査は保険適応されておらず、実際には研究費や患者の負担下で実施されることが予想される。NS5A 領域の変異陽性患者でも DCV 及び ASV 併用投与によって 30～40%程度の有効性が示されることを踏まえると、既承認の薬剤が投与できない場合又は投与しても期待される有効性が低い場合には本治療がなされ得ると考える。これらの状況を考慮すると、投与前の耐性検査実施を必須とせずとも可能と考える。

機構は、以上の専門委員からの意見を踏まえ、以下のような検討を行い、専門委員の了解を得た。

DCV 及び ASV 併用投与の開始の可否については、本開発において得られた情報をもとに適切に判断される必要があることから、現時点で得られている耐性変異と SVR との関連についての情報は医療現場に周知されるべきである。その上で、IFN を含む治療ができない患者、又は IFN を含む治療を実施しても無効であった患者に関して、NS5A 領域の変異が陽性であっても DCV 及び ASV 併用投与によって SVR が得られる場合が存在することを踏まえると、変異陽性であった患者に対する投与を不可とする判断には至らず、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識と経験を持つ医師が、臨床成績の内容を熟知した上で投与の可否を決定すべきであると考ええる。

以上を踏まえ、以下の注意喚起を添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意に記載するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

『ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が臨床成績の内容を熟知した上で、投与の可否を判断すること（「その他の注意」、「臨床成績」の項参照）。』

なお、IFN 治療不適格未治療/不耐容患者への使用にかかる効能・効果については、『（1）インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者』と整備することとした。

## （2）医薬品リスク管理計画（案）について

製造販売後調査に対する機構の判断について（「審査報告（1）、Ⅱ．4．臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項参照）、専門委員から支持され、追加で以下の意見が述べられた。

- 臨床試験において、肝機能障害が比較的高頻度に発生しており、投与中止に至った肝機能障害も認められているため、製造販売後では慎重な観察が必要である。また、代償性肝硬変患者に対する投与はより慎重に行う必要がある。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、代償性肝硬変患者への投与に関連して、使用成績調査において Child Pugh 分類の判定結果も収集することとし、以下の点について情報収集すべきと考える。

- ベースライン時における耐性変異と有効性の関連
- 肝機能検査値異常の発現状況
- 代償性肝硬変患者における有効性及び安全性
- genotype 1a の HCV 感染患者における有効性及び安全性
- 前治療が HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤を含む 3 剤併用療法であった患者へ投与されたときの有効性及び安全性

なお、「（1）有効性について」における検討のとおり、ベースライン時の NS5A 領域の耐性変異の情報は重要と考えることから、製造販売後調査においては、試験方法や試験条件等を揃える観点から中央測定により耐性変異の測定を実施することとし、各患者の検査結果が得られ次第、速やかに医療機関へ情報提供すべきであり、「ベースライン時における耐性変異と有効性の関連」について、結果が得られ次第、速やかに医療現場に情報提供すべきと考える。

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 62 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 63 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、使用成績調査の計画の骨子は表 64 のとおり提出された。

表 62 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<DCV 及び ASV> ・肝機能障害	<DCV> ・血液毒性 <ASV> なし	<DCV 及び ASV> なし
有効性に関する検討事項		
<DCV 及び ASV> ・使用実態下における有効性 ・薬剤耐性の発現		

表 63 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<DCV 及び ASV> ・市販直後調査 ・使用成績調査	<DCV 及び ASV> ・医療関係者向け資料の作成、配布 ・市販直後調査

表 64 製造販売後調査計画の骨子（案）

使用成績調査	
目的	DCV 及び ASV 併用投与の使用実態下での安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者
調査期間（観察期間）	2 年 6 カ月（安全性：28 週間、有効性：48 週間）
予定症例数	3000 例（C 型代償性肝硬変患者 300 例を含む）
主な調査項目	肝機能障害、薬剤耐性の発現

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。DCV 及び ASV は新有効成分含有医薬品であることから、両成分とも再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 セログループ 1（ジェノタイプ 1）の C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変における次のいずれかのウイルス血症の改善

- （1）インターフェロンを含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者
- （2）インターフェロンを含む治療法で無効となった患者

〔用法・用量〕 <ダクルインザ錠 60mg>

通常、成人にはダクラタスビルとして 1 回 60mg を 1 日 1 回経口投与する。  
本剤はアスナプレビルと併用し、投与期間は 24 週間とする。

<スンベプラカプセル 100mg>

通常、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。  
本剤はダクラタスビル塩酸塩と併用し、投与期間は 24 週間とする。